الملوثات البيئية والسموم

الديناميكية واستجابة الجهاز الهضمى لها

أ. د. فتحى عبد العزيز عفيفى



دار الفجر للنشر والتوزيع

الملوثات البيئية والسموم

الديناميكية واستجابة الجهاز الهضمي لها

الملوثات البيئية والسموم

الديناميكية واستجابة الجهاز الهضمي لها

أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم

كلية الزراعة جامعة عين شمس

دار الفجـر للنشـر والتـوزيـع

القـاهـرة

حقوق النشر
الطبعة الأولي ٢٠٠٠

رقم الإيداع
٩٢١١ / ٩٩
الترقيم الدولي I.S.B.N.
977-5499-51-8

دار الفجر للنشر والتوزيع
4 شارع هاشم الأشقر ـ النزهة الجديدة ـ القاهرة
تليفون : 2944119 (00202) فاكس : 2944094 (00202)

المحتويات

مقدمـــــة:

تدخل جزئيات العديد من المواد الغريبة (Xenobiotics) كالســـموم و الملوثات البيئية (Environmental pollutants) آلي الأنظمة الفسيولوجية المختلفـــة بالجسم خلال عدة مسارات أو طرق(pathways : routes) ويعد مسار الفم هو المسار الأكثر أهمية لأخذ وتعاطى المواد السامة بطريق الخطأ (Accidental) أو الانتحار (Suicide purposeful) كذلك الملوثات البيئية وإضافـــات الأغذيـــة (Food additives) والسموم الغذائية (التوكسـينات: Food toxins) والجســيمات العالقة بهواء المدن (Air borne) المستنشقة والتي تم استبعادها عن مســـارها (الحويصلات الهوائية)تجد طريقها للجهاز الهضمي .

وعلية فالجهاز الهضمي يعد من أكبر الأجهزة العضوية بالجسم البشـــرى في الوقت نفسة يعد أول ما يلامس بالعديد مـــن المـــواد الغريبـــة كالســـموم والملوثات البيئية.فالتجويف الفمي (Buccal cavity) وحتى امتـــدادة الصغـــير : المستقيم (Rectum) والمستخدم عادة لأخذ العقاقير وليست السموم يتوقـــع لـــة الامتصاص في هذة المساحات تحت الظروف الغير عادية .

وتعد القناة المعد معوية (Gastrointestinal canal) مسار هام من خلالـــه تمتص السموم والعديد من السموم البيئية والتي تدخل السلسة الغذائيـــة (Food chain) في نفس الوقت يعد مسار شيق للتوكسيكولوجست حيـــث محـــاولات الانتحار (Suicide attempts) غالبا ما تتضمن لجرعة زائدة (Over dose) لعقار تعاطى بالفم كما تعد أيضا الطريق الشائع لتسمم الأطفال.

وبالرغم من امتداد القناة المعد معوية داخل الجسم إلا أن محتوياتـــها تعتبر خارج الجسم وعليه فجزئيات السموم و الملوثات البيئية بداخـــل القنـــاة المعد معوية لا تحدث أي ضرر للشخص إلا إذا امتص منها السم عدا المـــواد الكاوية (Caustic substances) أو المواد الملهبة (Irritant substances).ويكـــون معظم الامتصاص في القناة المعد معوية خلال آلية الانتشار البسيط (Simple diffusion mechanism) حيث تكون جزئيات السموم الذائبـــة فـــي الليبيـــدات(

جزيئات السموم والملوثات البيئية الغير قطبية والغير متأينة) أكـــثر ســرعة وشمولية بالانتشار البسيط مقارنة بالسموم الغير ذائبة في الليبيدات (جزئيـــات السموم القطبية والمتأنية والقابلة للتأين) والتــــي يرجــع امتصـــاص بعــض جزئياتها نتيجة الملامسة مع طبقة المخاط (mucosa) كذلــك فــهناك بعــض الجزئيات الخاصة (مركبات الداي آزو (Di-azo)) تمتص بالنسيج الطلائـــي المعدي و بالأثني عشر أما مستحلبات (Polystyrene latex) فتمتـــص بالخلايـــا الطلائية للأمعاء الدقيقة ثم تحمل بسيتوبلازم الحويصـــلات (Intact vesicles) حتى تصل وتدخل التجويف الليمف المخاطي (Mucos Lymph Lumuna) ومنـــه لخلايا الأمعاء بآلية الامتصاص الخلوي الالتقامي (Pinocytosis) وهى النمـــط الأكثر انتشارا بالأطفال الرضع عن البالغين.

وتظهر كل أعضاء القناة الهضمية نشاط انقســامي ميتــوزي (mitotic) عالي ولهذا أهميته البالغة من الناحية التوكسيكولوجية حيث الانقسام الســريع وإحلال الخلايا هي آلية تكيفيه للقناة الهضميـــة وعليــه فــالاضطراب فـــي كينيتيكيه الانقسام تؤدى لحالات مرضيه. ويزداد النشـــاط الانقســامي فــي الأمعاء. فالأنشطة التزايدية (Proliferative activies) للخلايا لها بعض الوقــع (Rhythm) ، فتصل المعدة لأقصى قمة نشاط تقريبا عند الساعة الرابعة بعــد الظهر و الخامسة صباحا ، في حيـــن بالأمعـــاء الدقيقـــة تنظـــم هرمونيـــا (Corticosteroids. prolactin).

وتتداخل بعض المواد الغريبة خاصة العقاقير (ساليسيلات و استرويدات و اللا أسترويدات والعقاقير المضادة للالتـــهاب و البروســتاجلاندينات فـــي عمليات الأمشاط التزايدية(Proliferation) مما يؤدى لزيادة في فقـــد الخلايـــا، وتتحول مخاطية القناة المعد معوية سريعا وكذلك هجرة خلايا الأنيتروســيت (Enterocytes) يصاحبها تكاثر وتكشف مستمر. كما أن زيادة إنتـــاج الخلايـــا وزيادة عمرها يؤدى إلى ظاهرة فرط الاستنساخ (هيبربلاسيا : Hyperplasia) في حين يؤدى زيادة فقد الخلايا أو نقص تزايدها للضمور والقرح(Ulceration). فالعديد من جزئيات السموم والمسببة عادة لأصابه القناة المعـــد معويـــة يمكن وأن تؤثر على الامتصاص بطريقة مباشرة أوغير مباشرة بنقص القـــيء وبالتالي تسبب زيادة درجة أعراض السمية : فالإصابة المباشـــرة للخلايـــا المخاطية بالمواد العالية الأكسدة ذات التأثير الواضح على تغيير أس تركـــيز

أيون الهيدورجين (pH) يمكنها أتلاف خلايا المخاط بالغشاء الخلوي فتـــؤدي لموت موضعي (تنكرز :Necrosis).أما تتداخل المواد السامة مع المســتقبلات بالقناة المعد معوية (كالمســـكرين (Muscarine) أو الكاربــاكول (Carbachol)) تؤدى لتنبيه مساحي (Massive stimulation) للمستقبلات الكولونيــة (Cholinergic receptors) وهو ما يؤدى لانقباض زائد لعضلات المعدة ثم بدء حالـــة القـــيء الشديد.

في حيـــن التداخـــلات الأخـــرى (اســـترات المركبـــات الفســـفورية والكرباماتية العضوية) للمستقبلات تؤدى لزيادة أو نقص في تركـــيز مـــواد الاتصال العصبي (Neurotransmitter) كالأسيتيل كولين. غالبـــا مـــا تـــؤدي العقاقير الخاصة بالأمراض النفسية (Psychotropic) إلـــى تنبيـــهات معقـــدة وينخفض التمعج بالقناة المعد معوية(Peristalsis) للسموم والمواد الغريبة عامة فتزداد السمية الحادة (Acute intoxication) .

وتأخذ تأثيرات العمليات الميتوبولزمية (كزيادة الســمية (Toxification) ، والانهيار(Degradation) وإزالة السمية (Detoxification)) مكانها فـــي القنـــاة المعد معوية والتى قد تكون متصلة مع النشاط الفسيولوجى الداخلي للقنـــاة أو أنها قد تكون نواتج وسطية بفعل الكائنات الحية الدقيقة بالأمعـــاء ،فيختلـــف مستوي انفراد حمض الهيدروكلوريك في العصير المعدي باختلاف الأنـــواع وذلك له تأثيرة الهام علي السمية الحادة لبعض المركبات (فوسفيد الزنـــك : مبيد قوارض:Rodenticide والراجعة لتكوين وامتصاص الفوســـفين المنفـــرد منة).

وتتضمن أبواب الكتاب أيضا آليات النفاذية و الامتصاص للمواد الغريبـــة كالسموم و الملوثات البيئية المختلفة والمؤثرة معديا خلال المناطق المختلفـــة بالجهاز الهضمي والعوامل المؤدية لزيادتها و سبل تخلص الجهاز الـــهضمي منها. كما يتناول ديناميكية السموم و الملوثات البيئية خلال الكبد و تقســـيمها تبعا لمكان أصابتها له و كيفية استجابته لـــها (التـــهاب - تليـــف - مـــوت موضعي :تنكرز و احتباس : ركود الصفـــراء وتثبيـــط تخليـــق الـــبروتين والتسرطن) .

كما يتضمن دور الجلوتاثيون في تمثيل السموم ووقاية الكبـــد منـــها و العوامل الفسيولوجية المؤثرة في تمثيلها بجانب تفـــاعلات التمثيـــل الأوليـــة والثانوية وأخيرا عملية تقدير السمية الحادة و الشبة مزمنة والمزمنة .

والله نسأل أن يكون جهدا و أضافه ينتفع بها في هذا المجال

والله ولى التوفيق

المؤلف

الباب الأول

نفاذية وامتصاص الملوثات البيئية و السموم
خلال

مناطق الجهاز الهضمي

الباب الأول

مقدمة

نفاذية و أمتصاص السموم و الملوثات البيئيـــة خـــلال منـــاطق الجـــهاز الهضمى :

١-الفم و التجويف الفمى

٢-البلعوم

٣-المريئ

٤-المعدة

٥-الأمعاء :

٥-١-الأثني عشر

٥-٢-الأمعاء الرفيعة

٥-٣-الأمعاء الغليظة

٦-البنكرياس :

السموم والملوثات البيئية و البنكرياس

الالتهاب البنكرياسي المزمن

مقدمــــــة :

تتم نفاذية وامتصاص السموم و الملوثات البيئية بطول امتداد القنـــاة المعد معوية ابتداء من الفم وحتـــى المستقيم فـهي مـن وجهـة النظـر التوكسيكولوجية هـي المسـار الرئيسـي لامتصـاص السـموم المـأخوذة (Ingested) مع الغذاء المهضوم فهي المسار الهام الثاني (بعد القناة التنفسـية) لتعريض الجسم للسموم والمواد الخطرة فـهي تلعـب دورهـا لاسـتعدادها الجهازي (Systemic disposition) لامتصاص المواد الغريبـة وإفرازهـا فـي الصفراء (Bile) وذلك ليعاد امتصاصها في الأمعاء (الدورة البابية الكبديـة: Intero Hepatic Circulation : IHC) والإفراز المركز لـها و المتبـوع بإعـادة الامتصاص المتكرر وهو ما يعرف بآلية التـأخير (Retention mechanism) للمواد السامة المختلفة وهذا ما يفسر ويشرح لماذا كلا من درجـة (Degree) وطول (Extent) عملية الامتصاص بالقناة المعد معوية من المعايير الهامة فـي تقدير كثافة و مدة دوام التأثيرات البيولوجية للمواد الغريبـة و السـموم فـي الجسم .

ومن الضروري دراسة مورفولوجية القناة المعد معوية لتفـهم التـأثيرات المختلفة للمواد الغريبة بجانب التحولات الحيوية ومعرفة كيف تعمل وتنمـو الأعضاء المختلفة ثم كيف تنمو وتتميز وتتزايد (Differentiate & proliferate) ثم كيف تتكيف وتستعيد نشاطها مرة أخرى عقـب التعـرض للمـواد الغريبـة كالسموم و الملوثات البيئية ، شكل رقم (١-١).

١ – الفم والتجويف الفمي(Mouth & Oral cavity):

١-١ وهو مدخل الطعام أو الشراب و يبطن التجويف الفمى بنسـيج طلائـي حرشفي مصـفـف (Stratified squamous epithelium tissues) تتفـاوت درجـة كيرياتينيتة (Keratinization) باختلاف الموضع فيه ، فاللسان (يقـوم بتقليـب وتذوق الطعام) وسقف الحلق (Palate) أكثر كيرياتينية ليتحملا عبء التلامـس أثناء الطحن الميكانيكي للغذاء. ويتركب النسيج العضلي له مـن عضـلات إرادية مصففة (Striated voluntary muscles).

١-٢-و يصب في التجويف الفمي إفراز ثلاث أزواج مـن الغـدد اللعابيـة (زوج من الغدد النكفية وزوج من غدة تحت الفك وزوج مـن غـدة تحـت

اللسان) وإفرازها والمسمى باللعاب هو إفراز مائي (٩٩% ماء) ويبلغ حجمه ١,٥ لتر/يوم ويقوم بعدة وظائف حيوية هي :

١-٢-١-ترطيب وإذابة بعض مكوناته

١-٢-٢-تنظيف تجويف الفم من بقايا الطعام

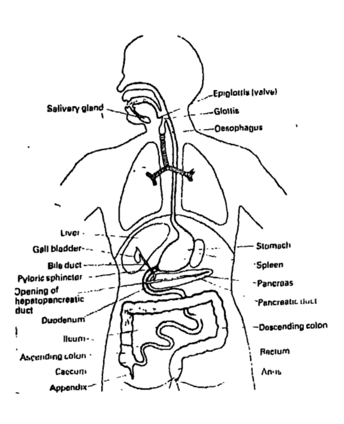
١-٢-٣-يحتوى سائل اللعاب على بعض الإنزيمات المساعدة في عملية الهضم الكيميائي للمواد النشوية فيتم هضم نسبة بسيطة منها بتجويف الفم ثم يسقط الطعام ومعه هذه العصارة في المعدة حيث يقف تأثيرها عند بلوغ حموضة المعدة ذروتها بإفراز حمض الهيدروكلوريك كأنزيم: ألفا-اميليز (α-Amylase) والذي يقوم بتحليل النشا إلى سكر مالتوز ثنائي وأنزيم المالتيز (Maltase) ويقوم بتحليل المالتوز إلى سكر جلوكوز.

١-٢-٤-كما يحتوى اللعاب علي المخاط وهو سكريات بروتينية ٦٠% منها كربوهيدرات (ن-أستيل نيور أمين (N-acetyl neur amine) ، ن- أستيل جلاكتوز أمين (N-acetyl glactose amine)) وكثير من الأيونات والجزئيات الصغيرة الموجودة في الدم (كأيونات الثيوسيانات(SCN) والناتجة من إزالة سمية السيانيدات الموجودة في الطعام بواسطة الثيوسلفات (SSO_{3}))كما تمثلها المعادلة التالية :

$$-CN + SSO_3 \xrightarrow{\text{Thio- sulfate transaminase}} SCN + SO_3$$

١-٢-٥-كما يحتوى اللعاب على الأملاح والمناظرة لمثيلتها الموجودة في البلازما ولكن بنسب مختلفة مثل أملاح الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والكلور يد والبيكربونات. كما يحتوى على الجلوكوز وثاني أكسيد الكربون.

١-٢-٦-لسائل اللعاب دوره في تخليص الجسم من السموم (Elimination) والتي قد يكون مصدرها بقايا تأثير عقاقير دوائية (Drugs) كالزئبق والرصاص وكذلك طرد بعض المواد المتكونة بنسب عالية كالبولينا (حالة التهاب الكلى) و كذلك الجلوكوز.



شكل رقم (١-١) : رسم تخطيطي للقناة المعد معوية (قناة الغذاء)

١-٣- و لا يحدث بالفم وتجويفه عمليات امتصاص (Absorption) لأي مواد غذائية ولكن يحدث فيه امتصاص وللمصادفة لأخطر المواد السامة وهي الأستركنين إن وجدت ملوثة للغذاء أو الماء ، فالبطانة المخاطية (Mucosal lining) تعمل كعائق ليبيدى (Lipid barrier) حيث تنتشر جزئيات السموم الغير أيونية (Non-Ionized) بسرعة خلال تيار الدم وهذا الطريق يمنع أي عمليات تخريب ناتجة عن ملامسة جزئيات المركب للعصير المعدي الحامضي .

٢-البلعوم (Pharynx):

٢-١- يقود الفم لدهليز البلعوم (التجويف الأنف بلعومي : Nasopharyngeal cavity) ليمر به الهواء الجوى المستنشق بما يحمله من ملوثات كذلك يمر

به الغذاء والماء. ويتصل من الأمام بالقصبة الهوائية (Trachea) ومن الخلف ولأسفل بالمريء ، لذا فعند الغذاء أو الشراب تقوم اللهاة (Uvula) بقفل الممر الأنبوبي للأنف ويقوم لسان المزمار بسد الحنجرة (Larynx) وذلك حتى لا يتسرب إليها الغذاء أو الماء . ويماثل البلعوم مورفولوجيا التجويف الفمي إلا أن العضلات بة فهي عضلات لا إرادية مخططة.

٢-٢- ويلاحظ أن أكثر من ٩٠% من الجسيمات الكبيرة و الملوثة للهواء الجوى المستنشق (Large inhaled particles) تترسب وتستقر بهذا الدهليز (التجويف الأنف بلعومي) و التي قد تطرد منة عن طريق الكحة أو الكحة المتصلة (السعال) وبمساعدة المخاط.

٣- المريء(Oesophagus):

٣-١-وهو أنبوبة عضلية تمتد خلف القصبة الهوائية وأمام العمود الفقري وتربط بين البلعوم والمعدة وتقوم بدفع الطعام (bolus) والماء للمعدة أثناء البلع بواسطة الطبقة العضلية .

٣-٢-حيث يعكس تركيب المريء المورفولوجى وظيفته الميكانيكية وهو ما يظهر من تتابع الأنسجة المكونة للقطاع العرضي للمريء هستولوجيا من الطبقات التالية من الخارج:

٣-٢-١-الطبقة المصلية (Serosal Layer):

تغلف الطبقة المصلية المريء وتربط أجزائه ببعضها وتتكون من نسيج ضام ليفي(بينما تتكون هذه الطبقة من نسيج طلائي حرشفي بسيط في كل من المعدة والأمعاء).

٣-٢-٢-الطبقة العضلية (Muscular Layer) :

وتعمل على حركتة طوليا وعرضيا مما يساعد على دفع الطعام عند البلع ولهذا فهي تحتوى على ثلاث أنواع من العضلات :

٣-٢-٢-١- عضلات طولية (Longitudinal muscle layer)

٣-٢-٢-٢-عضلات دائرية (Circular muscle layer) : تلي الطبقة السابقة

٣-٢-٢-٣-عضلات طولية (Longitudinal muscle layer) وهي طبقة عضلات ثالثة تلي السابقتين للخارج في حين توجد طبقتين فقط بالمعدة والأمعاء وهما:العضلات الطولية والدائرية

٣-٢-٣-طبقة تحت المخاطية (Sub-mucosal Layer):

وتقوم بربط الطبقة العضلية بالمخاطية وتتكون من نسيج ضام به الأوعية الدموية والليمفية والأعصاب.

٣-٢-٤-الطبقة المخاطية (Mucosal Layer):

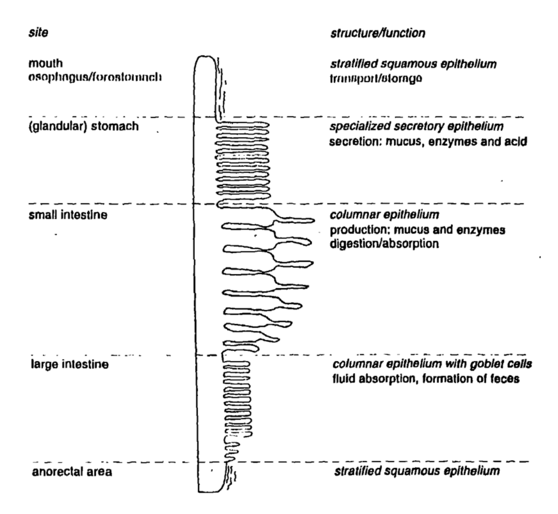
وتتكون من الطبقات التالية :

٣-٢-٤-١-طبقة عضلية مخاطية(Muscular mucosal layer):وهى ألياف عضلية طولية ناعمة تتخللها ألياف عضلية دائرية وتقوم بتحريك الغشاء المخاطي.

٣-٢-٤-٢-طبقة الغلالة الخفيفة(Lamina propria): نسيج ضام ليفي كولاجيني واسع الثقوب مفكك ليعطي لها حرية التمدد كما أنها غلالة رقيقة تنتشر فيها الخلايا الملتهمة (Phagocytes). وهى من نسيج طلائي عمادي مصفف بسيط حرشفي (Simple stratified columnar epithelial tissues) تتخلله خلايا قد يكون لها تراكيب غديه تفرز المخاط (في حين تفرز هذة الطبقة بالمعدة والأمعاء المخاط و الأنزيمات و حمض الهيدروكلوريك و بيكربونات الصوديوم).

٣- والتغيرات الغير ورمية (Non-neoplastic changes) بالمريء:حيث تتضمن معظم حالات إصابة الطلائية بالمريء (و القناة المعد معوية عموما) أضرار متوسطة كالحكة (Irritation Lesions) وهى تظهر بنفس المسار كما بالأعضاء الأخرى وتسمى بالفساد (Degeneration) مع التهابات (Inflammation) أو تزايد (Proliferation) أو اتحاد بعضها معا. والأهمية الخاصة تكون للمكان الذي يحدث فيه الفساد طالما أن تركيب

مخاطية الأمعاء ليست متماثلة خلال القناة المعد معويــــة وأعتمــادا علي الموضع ووظيفتة فإن الطبقة المخاطية تظهر اختلافـــات مرضيـــة ملحوظة نتيجة التعرض ، شكل رقم (١-٢) .



شكل رقم (١-٢):رسم تخطيطي للتركيب الموضعي الوظيفي للمخاطية في القناة المعد معوية .

و بالنسبة للمريء ومقدمة المعدة : المعدة الأماميـة (Fore stomach) فهي تعد مادة لعديد من التغيرات التهيجية ، فالأنسجة المرضيـة تكـون مماثلة لمثيلها الموجودة بالجلد ،والإصابـات المتوسـطة (mild) تسـبب تغيرات انقسامية تزايدية (Proliferative) والتي ربما تظـهر فـي زيـادة الكيراتينية (Hyper keratosis) .وتؤدي المواد المهيجة لموت موضعـي (تتكرز) بالطلائية وبعض التفاعل الالتهابي الواضح في اللحمية (Under lying stroma) . فإذا ما استمرت المادة في إظهار تأثيرها فـي التحلـل الغشائي الفسادي (Degeneration) وزيادة الانقسام الغشائي ربمـا يحـدث لرقة ودقة الطلائية مع تركيبات تشبة (Wart like struckure) و الذي يسـهل تميزيها عند الفحص في ما بعد الموت (Post morten examination) .

ومع بعض المواد الكيماوية تتطور وبسهولة ظاهرة فرط الاستنسـاخ (Hyperplacia) مع تكوين سطح ورمي حلمي (Papillomatous) يتطـور إلى نشوء ورمى (Neoplacia) والشـكل التـالي رقـم (١-٣) يوضـح التغيرات بين تفاعل الالتهابات الحادة وفرط الاستنساخ والسطح الورمـي الحلمي .

إذا تعرض الجهاز المعد معوي للمواد السامة و التي تتلف أسـطحه ،تكون طبقة المخاطية في كل مناطق (Segment) القناة قادرة على صيانـة نفسها (Repair) وإعادة التوالد (Regenerative) فلكل منطقـة بـها خلاياهـا المتحولة (Turnover) . ففي المريء تحدث زيادة فـي التوالـد الخلـوي بالمرضى الذين يعانون مـن ارتـداد الالتـهاب (Reflux oesophageitis). فعمليات إعادة التوالد تكون ضرورية للأنسجة بغرض البقاء. ومن وجهة النظر التوكسيكولوجية والتي وجهت وركزت الانتباه على عمليات فـرط الاستنساخ(هيبربلاسيا : Hyper plasia و الميتابلاسيا : Meta plasia وكذلـك الديسبلاسيا : Dysplasia) و التي تتطور بالتعريض للمـواد الكيماويـة والعقاقير المتعاطاة بالفم أكثر من التعريض في الحياة اليومية . ويجـب التنوية هنا بأن هذه التغيرات غالبا ما تتعلق بالتسـرطن (Carcinogenesis)

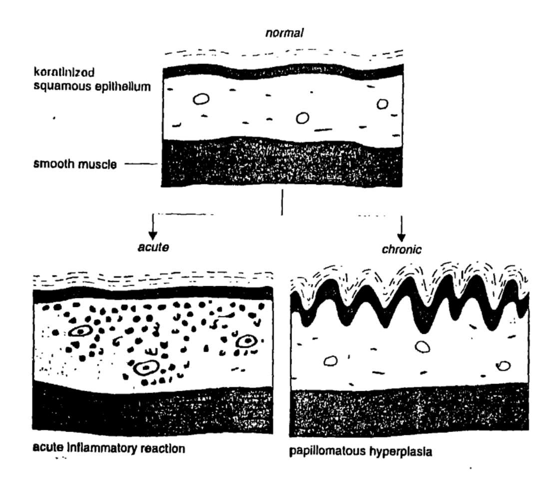
فكما سبق القول فلكل منطقة أو قطعة تظهر نمط متخصص (Sp. Pattern) من الهيبربلاسيا أو الميتوبلاسيا أو الورم الغدي : أدينوما (Adenoma) أو الورم السرطاني : كارسينوما (Carcinoma).

ويبطن المريء بطلائية مصففة كيرياتينية و الأضرار التي ربما تحدث في المريء تماثل الموجودة في التجويف الفمي . والدراسات الوبائية (Epidemulogical studies) قد أظهرت بأن الطلائية الكيرياتينية تظهر تغيرات ورمية (Tumorous changes) في الأفراد المعرضة للصبغلت لسنوات. أما الورم السرطاني : كارسينوما بالمريء غالبا ما يرى في المرضى الذين يعانون من اضطراب في الحركية (Motility) يساهم مع استمرارية ركود المكونات (Stagnation) أي التهاب مريء كيماوي (Chemical esophagites) أو لنمو بكتيري . فالمواد الكيماوية تحث الالتهاب المريء (Esophagites) والمميز بعدم ترشيح خلايا الليمف والبلازما في طبقة المخاطية مع حدوث انبساط للأوعية الدموية وكذلك تكون سطح ورمي حلمي (Papellomatous) وهذا الشكل من الالتهاب المريء يبدو وأنه نذير للسرطان .

وربما تلعب الأضرار السامة نتيجة تعاطى الأطعمة الحريفة أو الأخذ اليومي للملوثات البيئية السامة والسموم المسرطنة في الغذاء (Carcinogens) وربما أيضا تلعب نقص الفيتامينات دورها الهام في تطور السرطان ففي حالة القرود المتعاطية لمركب ١: -ميثيل -١- نيتروز يوريا في البيئة الغذائية فإن الأمراض التالية تظهر كما بالترتيب التالي :

ضمور مع كيرياتينية زائدة (Atrpohy & hyper keratosis)

ورم سرطاني : كارسينوما حيث ظهرت بعد حوالي سنة من التعاطي في الأفراد بنسبة ٧١% من القرود المعاملة ومثل هذه النتائج تعطى انطباع لتقدم وتطور المسبب المرضى للكارسينوما فى المريء .



شكل رقم (١-٣): التفاعلات المرضية للتركيب الموضعي في مخاطية القناة المعد معوية.

٤ -المعـــــــدة(Stomach):

٤-١- وهى كيس يقع معظمه يسار الخط الوسطى للجسم بالجزء العلوي مـن تجويف البطن وهو عضلي بيضاوي يستقبل الطعام والماء من المريء عـــبر فتحة صمام الفؤاد (Cardial valve) وتخزنه حتى تقوم بدورهـــا فـــي هضمـــه وتختلف سعتها من ٠,٧٥ - ٢ لتر تبعا للتكوين العام للجسم والنوع (ذكـــر - أنثى) والعمر ، وتختلف مورفولوجية المعدة تبعا للأنواع .

٤-٢-ويمكن تقسيمها في الإنسان الي أربعة مناطق هي، شكل رقم (١-٤) :

٤-٢-١ الفؤادى (Cardia) : ويحتوى علـــى الغـــدد القلبيـــة (Cardial glands) المحتوية على خلايا مخاطية متكشفة وغير متكشـفة وهـــــى ذات خلايـــــا عماديـــــــة بالمخاطية أو خلايا ذات إفراز داخلي : Endocrine) cells)

٤-٢-٢-جوف المعدة (Fundus): وكلاهما و الجســم تتكـون مــن خلايــا متخصصة فعلى سطحها توجـــد خلايــا جوبلــت (Goblet cells) المنتجة للمخاط (Mucus) ، أما خلايــا العنق (Neck cells) فهي خلايا جذعيـــة (Stem cells) والمسئولة عن إنتاج الخلايا الناضجة. أمـــا خلايــا شيف (Chief cells) فـــهي المنتجــة للبيســينوجين (Pepsinogen) أما خلايــا أكســنتيك (Oxyntic cells) فينفرد منها الحمض لمحفظة المعدة.

٤-٢-٣-الجسم (Body)

٤-٢-٤-البواب (Pylorus)

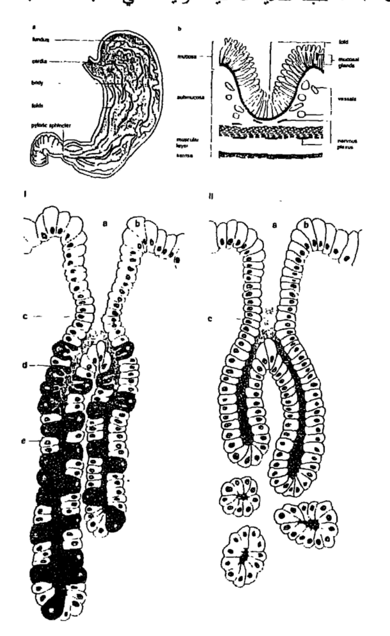
بينما في الفئران فلها تشريحها الخاص ، حيث تقسم لثلاثة منـــاطق فقط منطقة الثنيات (Folds) والتي تفصل المعدة الأمامية عن المعـــدة الخلفيـــة الحقيقية : المعدة الغدية (Glandular stomach) ومنطقة الثنيات وهى السبب فـــي أن الفئران والخيل لا يمكنها القيء وهو ما يجعل معدتها تحتفظ المواد السـلمة المعدية (Stomach poisons) دون قيء فالقيء هي حالة طرد فجـــائي (Sudden expulsion) لمكوناتهما للتخلص من بعض المكونات بها .

٤-٣- وتتكون الطبقة العضلية بالمعدة من ثلاث طبقات هي :

٤-٣-١- طبقة خلايا عضلية طولية .

٤-٣-٢-طبقة خلايا عضلية دائرية : تلي الطبقة العضلية الطولية السابقة

٤-٣-٣-طبقة خلايا عضلية طولية : تلي الطبقة العضلية الدائرية



شكل رقم (١-٤) : المعدة : قطاع طولي في المعدة وعرضي بجدارها.

٤-٤- والطبقة الداخلية لجدارها مخاطية ذات طبيعة ليبيدية تعمـل كعـائق ليبدى (Lipid barrier) تنتشر خلاله جزئيات السموم الليبوفيلية والسموم الغـير أيونية بسرعة لتيار الدم.

٤-٥- وتحتوى المعدة على أكثر من ٣٥ مليون غدة تفرز العصارة المعديـة (Gastric juice) عند وصول الطعام لها أو عند رؤيته. والعصارة المعدية مائيـة في طبيعتها (٩٥% من حجمها ماء) والنسبة الباقية من تركيبها ٥,٠% مـواد عضوية (الأنزيمات والمخاط) ومواد غير عضوية كحمض الـهيدروكلوريك حيث يقوم المخاط بمعادلته والعمل كحاجز واقـي بيـن الحمـض والغشـاء المخاطي للمعدة ولذا يمد مخاط المعدة الوقاية من المواد الغريبة علاوة علـى درجة أس أيون الهيدروجين (pH) المنخفضـة لـه. والعصـارة المعديـة حامضية التأثير (حيث تركيز أس أيون الهيدروجين يتراوح فيها بيـن :١,٦- ٢,٠) ويبلغ حجم العصارة المعدية٢ لتر/يوم. وتقوم المعدة بإفراز أنزيمـات تحلل البروتين مثل :

٤-٥-١-أنزيم الببسينوجين(Pepsinogen):وهو أنزيم أولى (Pro-enzyme) غـير نشط والذي بملامسته لحمض المعدة يتحول لصورته النشطة : أنزيم الببسين.

٤-٥-٢-أنزيم الببسين(Pepsine):ويقوم بهضم البروتين حيث يكسر الروابـط الببتيدية (Endopeptidase) لميتابروتينات ثم إلى بورتيوزات ثم إلـى بولـى ببتيديد ويقف عند هذا الحد في العمل حيث يكون الطعام عقب هذه الفـترة تحرك الي الأمعاء(وسط قاعدى ٦,٥) فلا يتناسب هذا الوسط مع الوسـط الأمثل الذي يعمل فيه الأنزيم وهو وسط المعدة: ١,٦-٢,٠ حيث يتواصـل هدم البولى ببتيدات في الأمعاء لأحماض أمينية بإنزيمات الغـدد المعويـة وعصارة البنكرياس. ويفرز الأنزيم من الخلايا الرئيسية(Chief Cells).

٤-٥-٣-كاسترسين (Castrisin) : ويوجد بمعدة الأطفال الرضع وهـو يتبع أيضا أنزيمات (Endopeptidase) الخاصة بتكسير الروابـط الببتيديـة ويعمل على تركيز أس أيون هيدروجين قدره ٤,٠.

٤-٥-٤-الرينين (Renine): ويوجد هذا الأنزيم بصغار الثدييات حيث لا يعمل إلا في وسط حامضى ضعيف. وهو الأنزيم المخـثر للبـن حيـث يتحول بروتين اللبن إلى كازين (Casine) وفى وجود أيونـات الكالسـيوم

يتحول الكازين إلى بارا-كازينات الكالسيوم (P-Cal.-Casinate) لاتذوب في الماء فتترسب وتتخثر.

٤-٥-٥-الليبيز (Lipase): ويقوم بتحليل الدهون تحليلا مائيا جزئيا إلى أحماض دهنية وجليسريدات و التي تستكمل باقي عمليات هضمها في الأمعاء بفعل العصارة المعوية والبنكرياسية. ويعمل على أس تركيز هيدروجين ٤,٠.

٤-٦- ويحدث الامتصاص (Absorption) بالمعدة ولكنه يكون بدرجة أقل عن الأمعاء الرفيعة عدا بعض المواد الليبيدية الذائبة خاصة في الكحولات. ويحدث الامتصاص للماء والمواد الذائبة فيه ذات الوزن الجزيئي الصغير وذلك خلال الغشاء المخاطي الدهني للمعدة كذلك تمتص أي جزئيات سامة ذات وزن صغير ولها درجة قطبية أو جزئيات السموم الذائبة في الماء.كذلك تمتص المواد المذيبة للدهون ومن هنا تظهر وبوضوح خطورة الكحولات الداخلة للمعدة والملوثات البيئية و المواد الملوثة للطعام أو مياه الشرب خاصة عندما تكون المعدة خاوية وخالية من كتلة الغذاء والتي يمكن وأن تخفف تركيز أي مادة سامة بالمعدة لامتصاص بعض من جزيئاتها على كتلة الغذاء.

٤-٧-وإذا لم تتمكن الجزئيات الأيونية للإليكتروليتات الضعيفة (للمواد الغريبة كجزئيات السموم والملوثات البيئية) من المرور خلال الثقوب المائية للقنوات المائية فإنها سوف تعتمد في نفاذيتها و نتشارها على قيمة اللوغاريتم السالب (pKa) لثابت التفكك (Dissociation constant : Ka) وكذلك على تركيز أس أيون الهيدروجين (pH) المتدرج عبر الغشاء ففي الشكل التالي رقم(١-٥) والذي يعبر عن جزيئي سم حامضي ضعيف يرمز له بالرمز (HA) الغير متأين و الذي يتخلل الغشاء بسرعة ويصل لتركيزات واحدة متماثلة بكلا الجانبين عند الاتزان. وللوصول لهذا الاتزان فإن جزئيات المركب (HA) تعبر الغشاء من العصارة المعدية لتحل محل جزيئاته المتأنية (Ionized molecules) في البلازما. فالمركب (HA) غير متأين في العصارة المعدية (pH : 6.0) وعليه تكون النسبة بين التركيز الكلي بين البلازما والعصارة المعدية بجانب الغشاء هي ١٠٠٠: ١كما بمعادلة هندرسون وهازلنباج (Henderson & Hasselnpach) :

لو $\left[\frac{\text{التركيز الجزيئي Cn}}{\text{التركيز الجزيئي للصورة المتأنية}}\right] = \text{pH} - \text{pKa}$ لجزئيات المواد الحامضية الضعيفة

$$= \frac{10^{\text{pKa - pH5}} + 1}{10^{\text{pKa - pH5}} + 1}$$

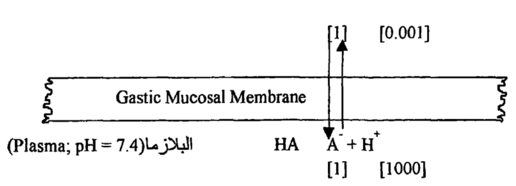
حيث يمكن الحصول منها على التركيزات النسبية الكليـــة (متأينـــة + غير متأينة) للإلكتروليت لأى جانب من الغشاء.

لو $\left[\frac{\text{تركيز الصورة المتأينة: Ci}}{\text{تركيز الجزئى}}\right] = \text{pH} - \text{pKb}$ لجزئيات المواد القاعديةالضعيفة

وطالما أن معدل تدفق الدم بمخاطية المعـــدة يحـــدد (Restricks) معدل انسياب أي جزئيات لعقار أو سم يمكن أن ينساب أو يزال من العصـارة المعدية فإن معدلات التركيز من الناحية العملية تكون أكثر صغرا عن هـذا ، وكجزء من صيانة (Maintenance) لتدرج أس تركيز أيون الـهيدروجين (pH) والذي يحتاج لطاقة – (Expenditure) فإن العملية تكون ضعيفة ويعتمد علـــى النفاذية الاختيارية للصورة الغير متأينة في الغشاء.

$$\text{HA} \longrightarrow \text{H}^+ + \text{A}^-$$

(Weak acid : pKa 4.4) حمض ضعيف



شكل رقم (١-٥) : تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) على توزيع حمض ضعيف بين البلازما والعصير المعدي و الذي يفصلهما الغشـــاء المعدي الليبيدي.

والمعادلات السابقة تبين أن جزئيات السموم القاعدية الضعيفة تكون متأينة بقوة في العصارة المعدية وبالتالي يقل امتصاصها (وهذا الموقف يتبدل إذا ما كان تركيز أس أيون الهيدروجين لمحتويات المعدة يتغير صناعيا).

٤-٨- وكما سبق يتراوح الأس الهيدروجيني للمعدة بين (١,٢-١,٨-٢,٠) بسبب إفراز حمض الهيدروكلوريك من الخلايا الجدارية (Parietal cells) لطبقة المخاطية حيث يتم نقل أيونات الهيدروجين ضد التدرج في التركيز والبالغ ١٠^-٧ مول إلى ١٠^-١٠ مول بخلايا تجويف المعدة وهذا النقل يلزمه طاقة في حدود ١,٥ كيلو كالورى/لتر من الإفراز ولهذا فالخلايا الجدارية غنية بالميتوكوندريا ويحتمل أن انتقاله يشمل عمل مضخة الصوديوم بوتاسيوم في وجود جزئيات أدينوسين ثراى فوسفات (ATP) أما انتقال بروتون الهيدروجين (H^+) عبر الغشاء الميتوكوندري فيتم بواسطة سلسلة نقل الإلكترونات حيث تقوم المواد المثبطة لأنزيم كاربونيك أنهيدريز (Carbonic anhydrase) بتقليل إفراز أيونات الهيدروجين (H^+) حيث يقوم هذا الأنزيم بتحفيز هذا التفاعل والذي ينتج عنه بيكربونات تتجة للدم وتجعل الوسط قلوي.

$$H_2O + CO_3 \xrightarrow{\text{Carbonianhydrase}} H_2CO_3 \xrightarrow{\text{تفكك}} H+ + HCO_3$$

٤-٩- وينشط الهيستامين (Histamine) إفراز الحمض في وجود هرمون (الكاستربن : Castrins) ينتج بالطبقة المخاطية البوابية بالمعدة ، حيث يؤثر الهيستامين على تكوين الادينوسين مونو فوسفات الحلقى (c AMP) و المحفز لأنزيم بروتين كينيز الذى يفسفر إنزيم كاربونيك انهيدريز فيصبح أكثر نشاطا. ويثبط أنزيم فوسفو داى أستيريز (والكاسر cAMP) بالكفيين و الثيورومين فيسبب ارتفاع تركيز الأدينوسين فوسفات الحلقى (c AMP) فيحفز إفراز جمض الهيدركلوريك . حيث يقوم حمض المعدة بتوفير الوسط اللازم لعمل أنزيم البيسين وفقد الخواص الطبيعية للبروتين وكحاجز واقي ضد مرور الميكروبات المرضية للقناة الهضمية.كذلك تنتج الخلايا الجدارية عامل داخلى فعال (Intrinsic factor) ويؤدي انخفاض إفرازه الي فقر دم خبيث (Pernicious anemia) ونقص في الحمض .

٤-١٠-وقد لوحظ أن لوجود الايثيلين داى أمين تتراسيتك (EDTA) يــؤدى لزيادة نفاذية الأغشية وبالتالي زيادة الامتصاص للعديد من المواد الكيميائيــة سواء للأحماض أو القواعد القوية أو المواد المتعادلة وذلك لأن الإيثيليـن داي امين تتراسيتيك تزيد من نفاذية الأغشية حيــث تمســك محلــها الكلســيوم الموجود بالغشاء كذلك تؤدي حركة القناة المعد معوية خاصة بمنطقة المعدة تأثيرها على الامتصاص فتقليل الحركة يواكبه زيادة في معدل الامتصـــاص ككل والعكس صحيح

٤-١١-كذلك لوحظ أن السمية الفمية تزداد للعديد من المركبــات الكيماويــة بتخفيف الجرعة هذه الظاهرة لوحظت مع العديد من المركبات الغريبة ربمـــا يمكن شرحها بزيادة سريعة للمعدة الخاوية (Stomach emptying) والتي تحــث بزيادة حجم الجرعة وهنا يحــدث امتصـــاص أســرع فــي الأثنــى عشــر (Duodenum) لإتاحة مساحة كبيرة للامتصاص.

٤-١٢-ويلاحظ أنه بالنسبة لجزئيات السموم الحامضيـــة الضعيفــة التــأين (Weak acids) والتي يعتمد درجة معدل تأينها (Dissociation rate) على طبيعـــة تركيبها الكيميائي والبنائي (والمحدد في نفــس الوقــت لصفاتــها الطبيعيــة والكيميائية و التي تتيح لها فرصة التفاعل مع المســتقبل الحيــوي) وعلــى درجة حموضة الوسط المحيط ، فالسموم ذات الطبيعة الحامضيـــة ضعيفــة التأين تمتص الغالبية العظمي من جزيئاتها بالمعدة حيث تميــل للامتصـــاص بالانتشار فيها (فقابليتها للذوبان بالليبيدات تختلــف بيــن العصــارة المعديــة الحامضية التأثير والعصارة المعوية- حيث البلازمـــا- القاعديــة التــأثير). فعندما يكون أس تركيز أيون الهيدروجين لمحلول وسط خلية المعدة مســاوي لقيمة لوغاريتم ثابت معدل التفكك (التأين) لجزئيــات مــادة ســامة حاضيــة ضعيفة مثل حمض السيلسيك فإن:

- نصف عدد جزئيات المركب السام: تكون في صورة أيونيـــة تحمــل شحنة سالبة لا

تمتص بالمعدة لعدم مقدرتها على النفاذية أوالذوبان في ليبيدات المعدة.

- والنصف الآخر لجزئيات المركب السام: تكون في صورة غير متاينــة يتــاح لــها فرصـــة الذوبــان و النفاذيــة بالتــالي فـــــي ليبيــــدات

المعدة وبدرجة كافية تمكنها من الانتشار وكلما انخفضت قيمة اللوغـاريتم السالب لثابت معدل التأين (p Ka) فإنها تدل على قوة جزيئـــي المركـــب السام الحامضي و بالتالي زيادة درجة تأينه ، فتقل النفاذيـــة و الانتشـــار والعكس صحيح .

وعليه تنحصر أهمية معامل التفكك (التأين) لحمض أو قاعدة ضعيفـــة في اختلاف الأشكال المتأينة والغير متأينة من حيـــث درجـــة نفاذيتـــها وتوزيعها (Distribution) عبر الأغشية فجزئيات السموم الحامضية الضعيفة في الوسط الحامضي تكون غير متأينة فتمر بسهولة من الغشاء الخلـــوي ويظهر معامل التأين مقدرتها في العبور.

وكما سبق أيضا فإن قيمة اللوغاريتم السالب لثابت التـــأين لا تـــدل بمفردها على حامضية أو قاعدية جزيئي المركب السام فهي تعتمد أساســـا على درجة تركيز أس أيون الهيدروجين (pH) وعليه فالمعدة الحامضيـــة العصارة هي مكان امتصاص وانتشار السموم الحامضية الضعيفة لكونـــها في صورة غير متأينة:

فعند تناول قرص أسبرين (حمض السلسيك بالفم حيث ثـــابت معـــامل تأينه (p Ka) يساوى ٣,٤ فإن حموضة المعدة وطبقـــا لمعادلـــة هندرســـون وهازلبناخ فإن اكثر من ٩٩,٦% من عدد جزيئاته كحمض ضعيف تكون فـــي صورة غير متأينة تمتص بجدار المعدة .

أما النسبة الباقية ٠,٤% تكون في صور متأنيـــة وتمـــر مـــن المعـــدة للأمعاء بدون امتصاص وتصل للقناة أو الأمعاء القاعدية التـــأثير (6.5 = pH) فتتغير نسبة تأينها وتمتص الصورة الغير متأينة منها بعد ذلك كمـــا بالشـــكل رقم (١-٦).

COOH

O-C O-CH_3

حمض السيلسيك

بالمعدة مكان امتصاص السموم الحامضية الضعيفة (لكون غالبية جزيئاتها غير متأينة)

I/N لو + PH = pKa

٣,٤ = ١ + لو ١١/٢٥١

COOH O-C O-CH_3 %٩٩,٦ + COO^- O-C O- CH_3 %٠,٤

نسبة الصورة المتأينه (وتمثل ١١ جزيئي تذهب للأمعاء)

نسبة الصورة الغير متأينه (وتمثل ٢٥١ جزيئي تمتص بالمعدة)

شكل رقم (١-٦) : امتصاص السموم الحامضية الضعيفة بالمعدة

كذلك يلاحظ أن جزئيات السموم و الملوثات البيئية المتأينة (Ionized Poisons) بأي وسط ويصرف النظر عن درجة حموضة هذا الوسط فإنها تلاقى صعوبة بالغة في النفاذية والمرور عبر الأغشية الليبيدية لانخفاض قدرة ذوبان جزيئاتها في الدهون المكونة للنسيج كما تلاقى صعوبة أيضا في التفاعل معها حيث أن جزئيات السموم المحتوية على مجموعة دالة فعالة (نشطة) قطبية (Pollar group) كمجموعة الكربوكسيل او الأمين أو الفوسفات

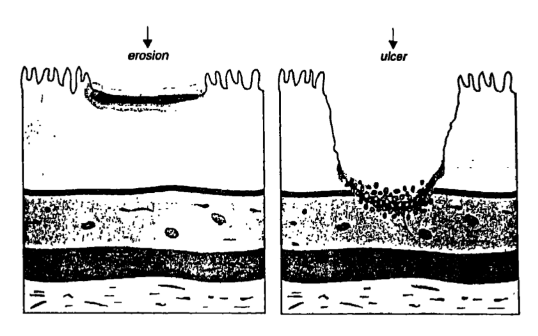
الكبريتات تتأين وتصبح ذات ميل كبير للذوبان في الماء فـــلا تتمكــن مــن النفاذية عبر الأغشية.

٤-١٣-والتغيرات المرضية الناتجة عن المواد الغريبة كالملوثـــات البيئيـــة والسموم بالمعدة الغدية(Glandular stomach) فربما يتوقع أن الطلائية العاليـــة التخصص للمعدة الغدية أنها عالية الحساسية للمواد المهيجة ، إلا أن الطبقـــة الطلائية بالمعدة يتم حمايتها بالطبقة المخاطية التي تغطيها ولذا فـــالأضرار الموضعية (Lesion) تحدث بدرجة أقل عما هو متوقع.

وهناك بعض المواد الكيمائية لها استثناء كبـــير كالكيماويـــات المســـببة للتآكل (Crosive) والتغيرات القرحية (Ulcerative changes) في جـــدار المعـــدة خاصة المركبات الغير أستيرودية (Non-steroidal compouds) المضادة للالتهاب (Anti- flammatory) كالأسبرين والآلية الأساسية والتي بها تســـبب مثـــل هـــذه المركبات التآكل أو القرح أو الأثنين معا كذلـــك انتشـــار الغـــازات المعديـــة (Diffuse gastritis) ستتم مناقشتها .

و تتكون القرحة السطحية (Superficial ulcers) لطبقة المخاط مـــن مـــوت موضعي بؤري (تنكرز بؤري:Focal necrosis) لطبقة الطلائية والاســـتروما المساعدة كما بالشكل التالي رقم (١-٧). وتكون القرحة السطحية محصـــورة في الطبقة السطحية للمخاطية الغدية وعادة ما تحدث تلقائيا بالعديد من حالات التآكل وغالبا ما تتمركز في منطقة الثنيات وتبدأ بنزيف (Hemorrhage) مـــن المساحة المتآكلة التالفة وهو ما يظهر عند تشـــريح الجثـــة (Necropsy) فـــي صورة مناطق محززة (Threads) بنية اللـــون أو بصـــورة جلطـــات (Glots) متشععة حول المساحة المصابة.وغالبا ما تستعيد هذه الأنسجة حالتها الطبيعية وفى بعض الحالات فإن عملية الصيانة (الاستعادة) تلاحظ رغـــم اســـتمرار التعريض وهو ما يسمى بظاهرة التكيـــف الخلـــوى الواقـــي(Adaptive cyto protection) والفعل الواقـــي هنـــا يســـاهم فـــي تخليـــق البروســـتجلاندينات (Prostaglandins) في المخاطية. فالقرحة عبارة عن تلف (Lesions) عميق في جدار المعدة وغالبا ما تكون منفردة (Solitary) أو بعدد قليل وتمتـــد خلـــف المخاطية وتتخلل الطبقة المتاخمة.

وفى الحالات المتقدمة تتخلل حتى الطبقة العضلية للمعدة وتعطى فتحة توصيل(O pen connection) في التجويف البطني لها وتسمى بالتقرحات الثقبية (Perforating ulcers) وتنتج التقرحات تفاعلات التهابية أكبر من التآكل. وقد تستعيد هذه الأنسجة صحتها من خلال عمليات صيانة خلوية تأخذ مجراها بإعادة التوالد (Regeneration) والتكيف وربما تظهر الخلايا الطلائية الجديدة والمعاد توالدها مختلفة عن الأصلية في شكلها وغالبا ما تكون مماثلة لطلائية الأمعاء أو المخاطية المكونة للطلائية الموجودة في المنطقة البوابية (Pyloric).وربما يثبط التليف الندبي (Fibrosis scars) في المنطقة البوابية وظيفة العضلة العاصرة (Pyloric sphincter) وهنا تتداخل مع المعدة الخاوية (Gastric emptying) . وبعض الكيماويات وكما سبق تسبب أضرار متفرقة (Diffuse lesions) لطبقة مخاطية المعدة وبدرجات متفاوتة ربما تختلف من الدرجة المتوسطة (Mild) أو الإصابة السطحية (superficial lesions) وهو ما يظهر بعد تعاطى الأسبرين أو المواد الحريفة (spicy) والمؤدية إلى إن تتكرز معدي خطير. كما يتسبب عن تعاطى المحاليل الكاوية (Caustic liquids) . وربما تنشأ الأشكال المزمنة من التهيج المتوسط نتيجة فرط الاستنساخ بالمخاطية (Hyper plasia) .



شكل رقم (١-٧) : الأصابة البؤرية لجدار المعدة الغدي (التآكل – القرح)

٤–١٤–والتلف التزايدي بالمعدة (Proliferative lesions) :تكون بداية السوطان في معدة الأفراد المصابة بأنيميا قاسية مهلكة (Pernicios) أو قرحة معدية مزمنة أو أنها تتحول إلى إزالة جزئية في المعدة (Gastric resection) وتكون عالية عن مثيلها في المجموع عالي الحساسية. والمجموع العالي الحساسية والأكثر تعرضا للخطر يكون موجودا في شيلى واليابان و كوستاريكا وأيزلندا و فيلندا ، حيث العديد من المواد النقية الأصلية(Active ingredient) في البيئة الغذائية تساعد في حث عمليات التسرطن .

ولقد أجريت العديد من الأبحاث في حث الأورام نتيجة لأخذ بيئة غذائية محتوية على النيترات (Nitrates). وأظهرت أبحاث التسرطن مع حيوانات التجارب المعملية إمكانية تطور النشؤ الورمي المعدي (كارسينوما: Carcinomas) كما يلي :

التهاب معدي (Gastritis) ← ضمور (Atrophy) ← ميتابلاسيا ← كارسينوما.

فمن المقترح أن طور الضمور المعدي يكون نتيجة نمو بكتيري زائد على مخاطية الطبقة الطلائية بواسطه الكائنات الحية الدقيقة و التي تحول النترات(N itrate) إلى نيتريت (Nitrites) و هذا التفاعل يأخذ مكانة على أس تركيز أيون هيدروجين منخفض وفى بعض الأمينات والتي تقود لتكون النيتروز امينات المسرطنة.

ومن وجهة النظر الهستولوجية فإن الورم السرطاني المعدي (كارسينوما) يمكن أن يقسم لنوعين : كارسينوما معدية ربما تحور (Adapt)على التركيب الخلوى لطلائية الأمعاء أو تماثل أو تشابه خلايا المخاطية المعدية. فبعض أنواع الخلايا تكون أدينوكارسينوما (وبعضها الآخر تكون كارسينوما والتي تعرف على أنها أورام خبيثة (Malignant) في تركيب غدي مازال من السهل تعريفه) وعلى النقيض فالتركيب الغدى للكارسينوما قابل لأن يري ويميز بسهولة (Discernible) .

وكمية المخاط الموجودة في الأدينوكارسينوما تختلف بشدة حيث توجد أكثر في الأدينوكارسينوما المحتوية على خلايا تشبة الختم (Signet) وهذه الخلايا تسمى بذلك لأن النواة تزاح لجانب واحد فتماثل حلقة الختم حيث

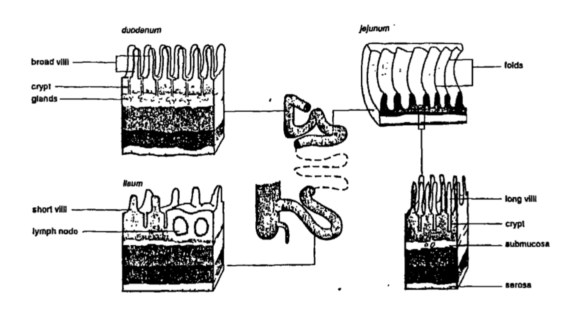
تتميز أيضا الديسبلاسيا في طبقة مخاطية المعدة بنفس النمط الخلـــوي حيـــث التكشف الغير طبيعي بجانب التركيب الخلوي العضوي الفقير عند مقارنتــــها بالنسيج العادى ، ويعني أيضا النمط الخلوي زيادة في مستوي التلوين(Hyper chromatism) مع ترتيب غير منتظم للأنوية .

٥-الأمعـــــاء (Intestines):

٥-١-وهى أنبوبة اسطوانية طويلة يتراوح طولها من أربعـــة الـــي خمســـة أمتار وتبدأ بفتحة البواب (Pyloric open) أسفل المعدة وتسيطر عليها عضلـــة قابضة لمنع رجوع الطعام للمعدة وتسمى بالصمـــام البوابـــي (Pyloric value) وتنتهى بفتحة الشرج (Anus) ويتم فيها معظم عمليـــات الـــهضم (Digestions) والامتصاص (Absorption) .

فهي المكان الذي يحدث فيه أعلـــى نســبة مـــن الامتصـــاص للغـــذاء والفيتامينات والأملاح المعدنية والمونوسكريدات أما أملاح المرارة فتمتـــص في الأمعاء الرفيعة (Ileum) في حين امتصاص الكميات الكبيرة من الليبيدات والاليكتروليتات فيكون في القولون (Colon) .

٥-٢-ويغطى التركيبات الخملية (Villi) وسراديب ليبركون (Grypts Liebr Kiihn) غطاء مخاطي (Mucosal coat) و تفتح غدد ليبركون بتركيبات أنبوبية قصيرة بين الخملات شكل (١-٨). حيث يختلـــف عـــدد الخمـــلات لوحـــدة المساحة فتقل تدريجيا تجاة الأمعاء الدقيقة



شكل رقم (١-٨) : الاختلافات الموضعية في الأمعاء الدقيقة.

٥-٣-وتنقسم الأمعاء الرفيعة تبعا لوظيفتها والتي تعتمد علي تركيبها التشريحي والهستولوجي إلى :

٥-٣-١-الأثنى عشر(Duodenum) :

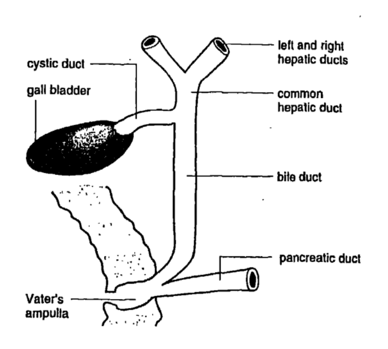
وتبدأ من فتحة البواب عقب المعدة مباشرة ثم تنثني لأعلى ولليمين وبشكل قوس ثم ترجع للعكس ولأسفل ويبلغ طولها أثني عشر أصبع لذا تسمى بالأثنى عشر. وتحتوى الغلالة الخارجية (Lamina propria) على العديد من الأوعية الدموية والليمفية ، أما تحت الطبقة المخاطية (S u b - mucosal layer) للأثنى عشر فتتميز بوجود غدد برونر(Brunner glands).وتفتح في بداية القناة الهضمية بالقناة البنكرياسية الصفراوية المشتركة (Common pancreatic bile duct) شكل رقم (١-٩) و التي تجمع عصارتي :

٥-٣-١-١- الصفراء : والتي تخرج من كيس الصفراء (G all bladder) حيث يقوم الكبد بإفرازها لهضم المواد الدهنية ويتراوح حجمها بين ٥٠٠- ٨٠٠ ملل وهى عصارة قلوية التأثير حيث تحمل هذه العصارة الي الدم بالوريد البابي والشريان الكبدي .

٥-٣-١-٢--البنكرياس : ويفرز عصارة البنكرياسية في نفس القناة المشتركة وتحتوى العصارة على هرمون الأنسولين الذي تفرزه خلايا جزر لانجر هانز (غدد صماء) و تقوم بتنظيم كمية السكر بالدم وتحتوى العصارة البنكرياسية (٢,٥لتر/يوم) أيضا على بيكربونات صوديوم والتي يعزى لها قاعدية العصارة ، فى نفس الوقت تقوم بمعادلة الحمض المعدي : حمض الهيدروكلوريك و المختلط مع الكتلة الغذائية الاتية لها من المعدة وتحمى مهاجمة الغشاء المخاطي للأثني عشر من الحمض .

كما أنها تحتوى على إنزيمات تؤثر على الروابط الجليكوزيدية بجزئيات الكربوهيدرات مثل: أنزيم ألفا-اميليز(α-Amylase): والذي يقوم بهضم المواد الكربوهيدراتية (نشا و جليكوجين) ويحولها لسكر مالتوز ثنائى.

ومن الشيق أن بعض الجسيمات (Particles) وجزئيات المواد الغريبة يمكن وأن تمتص هنا ، فجسيمات صبغات الآزو (Azo dyes) والمختلفة في الحجم والتي غالبا ما يقع متوسط قطرها في عدة مئات من الأنجستروم تمتص بالأثني عشر.



شكل رقم (١-٩) : الأثني عشر و القنوات المتصلة بة

٥-٣-٢-الأمعاء الرفيعة : Small Intestines :

٥-٣-٢-١-أنبوبة متعرجة وملتوية يبلغ طولها من أربعة الي خمسة أمتـــار و تبدأ من الأثنى عشر مباشرة وحتى بداية الأمعاء الغليظة وتقـــوم بـــإفراز العصارة المعوية و التي تبلغ ٣ لتر/يوم و تفـــرز بـــآلاف الغـــدد الدقيقـــة والمسماة بغدد ليبركن المعويــــة (Lieber kiihn) وتحتـــوى علـــى إفـــرازات البنكرياس والصفراء وعلى تركيز عالي من البيكربونـــات ولـــهذا يبلـــغ أس تركيز أيون الهيدورجين بها إلى ٨ .

٥-٣-٢-٢-و يحتوى النسيج المعوي على أنواع الخلايا التالية:

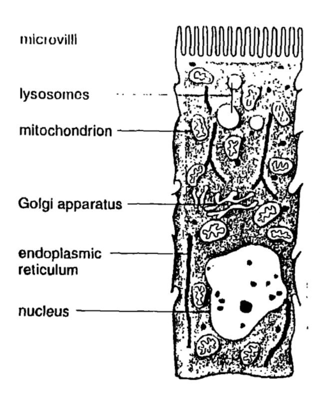
٥-٣-٢-٢-١-الخلايا الممتصة(إنتيروسيت :(Absorptive cells (Enterocyts)) وهى خلايا طلائية عمادية ولها حافة مصففة كالفرشاة (Striated border) فـهي أغلب الخلايا الشائعة في الخملات حيـــث أشـــار الفحـــص بالميكروســـكوب الإليكترونى أنها تتكون من خمـــلات ميكرونية دقيقة أســـطوانية متوازيـــة، حيـــث يوجد على الغشاء الخلوي لهذه الخملات خيوط

دقيقة (Micro filaments) تتكون من بولي ســـكاريدات مخاطيـــة (Muco poly saccharides) ، حيث تقوم هذه الخيوط بحماية الخملات من الأنزيمات المحللـــة للبروتينات (.Proteolytic enzymes) وبالتالي تحمى جدر المعدة مـــن هضمـــها ذاتيا (Auto digestion) ، شكل رقم (١-١٠) وتمد الخملات الدقيقة (Micro villi) بأنزيمات مختلفة تلعب دورا هام في الخطوات النهائية لهضم المواد الغذائيـــة، في نفس الوقت فإن الخملات و الخملات الدقيقة تمد الأمعاء الرفيعة بمســـاحة سطحية كبيرة تتناسب و سعة الامتصاص للمواد الغذائية.

٥-٣-٢-٢-٢-خلايا جوبلت(Goblet cells): وهى الخلايا المفرزة للمخـــاط (Mucus) وهى مبعثرة خلال العديد من خلايا الممتصـــة (انتيروســـيت) ، حيث كتلة المخاط عادة ما تفرز ككل وتحمى النسيج الطلائى ضد التلـــف الميكانيكي.

٥-٣-٢-٢-٣-خلايا بانيث(Panethes cells): وهى قليلـــة العـــدد (Rarely) وموجودة في أخاديد غـــدد ليـــبركون وتحتـــوى علـــى حبيبـــات متعادلـــة

(Eosinophilic) ويعتقد أنها تنتج إنزيم يحلل البكتريـــا مائيــا (Bacteriolytic) يســـمى ليســـوزيم (Lysozyme) كمـــا تحتـــوى علـــي طبقتيـــن عضليـتين : الطبقة الداخلية عضلات دائرية أما الطبقـــة الخارجيـــة فـــهي عضلية طولية.



شكل رقم (١-١٠) : أنواع الخلايا بالخملات

٥-٣-٢-٣- وتعد الطبقة المخاطية بالأمعاء الدقيقة كحـــاجز هـــام (Barrier) لامتصاص المحاليل والمواد الأخرى من تجويف الأمعاء للشعيرات الدمويـــة (الدورة الدموية) وهذا الحاجز المقوى (Reinforce) بوجود ما يسمي بالاتصـــال المحكم للعقد (Tight Junction) وهذه الاتصالات غير منفذة للعديد من الجزئيات

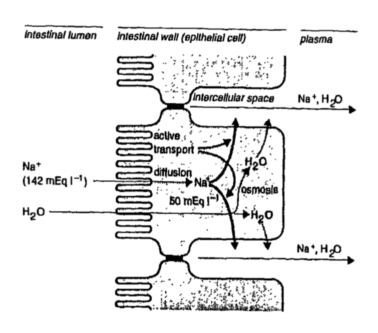
الكبيرة ولكنها تسمح بمرور الجزئيات الصغيرة والماء. ويلعب الكالسيوم هنـا دور هام في صيانة هذه الاتصالات المحكمة. ولفترة طويلة ظلت آليـة أخـذ الماء من تجويف الأمعاء الدقيقة غير واضحة تماما حتى ثبت أنه يمتص مـع الغذاء. وانتقال المحاليل يتم خلال الفراغات الجانبية الخلوية ويقاد بـالضغط الاسموزى المتدرج (Osmotic pressure gradient) بين الخملات وفى الخلايا.

٥-٣-٢-٤-أما خلايا العضلات الناعمة بالأمعاء فتكون بمثابة التأكيد علـى أن محتويات الأمعاء الدقيقة قد خلطت جيدا. فهي تـؤدى لحركـات طوليـة لمكونات الأمعاء حتى تأخذ الأنزيمات الهاضمة فرصة كبيرة للدخول في كتل الغذاء و يجب الأخذ في الاعتبار بأن خلايـا العضـلات الطوليـة الناعمـة موجودة ابتداء من منتصف المريء وحتى فتحة الشرج بالقناة المعد معويـة ولكنها في العضلة العاصرة (Sphincters) يحدث لها تغيرات متخصصـة. والخلايا العضلية الناعمة وكما سبق تترتب طوليا ودائرية وكصفة تركيبيـة هامة لخلايا العضلات الناعمة فإنها تكون ما يعرف خلية – خلية (Cell to cell Junctions) والتي تسمح بالاتصال المباشر الميكانيكي بين الخلايا.

٥-٣-٢-٥- ويتم الأمتصاص الرئيسي (الكلي) للمواد المهضومـة (٩٠%) بتجويفها (وهي بصورة سكريات أحادية و أحماض أمينية ودهنية وجليسـرين) حيث يحملها الدم أو الليمف لخلايا أنسجة أعضاء الجسم المختلفة للاسـتفادة منها ثم تخزين الزائد عن الحاجة و كل هذا يتم قبل وصـول كتلـة الغـذاء للأمعاء الغليظة .

و ترجع قوة الأمتصاص الهائلة للأمعاء الدقيقة لوجود الخملات و التـي يبلغ عددها الملاين و يسمح شكلها بزيادة مساحة المسطح الكلـي وهـو مـا يؤدي بدورة لزيادة الأمتصاص علاوة علي كونها غنية بالشعيرات الدمويـة و الليمفية وبجانب حركتها الدودية التي تساعد علي تقليب الطعام المـهضوم و ملاصقتة أكثر للجدران مما يتيح فرصة أكبر للأمتصـاص . ولقـد أثبتـت التجارب أن امتصاص الصوديوم يكون أساس لامتصاص المـواد السـكرية مثل السكريات والأحماض الأمينية والأيونـات والطاقـة اللازمـة لدخـول الصوديوم خلال خلايا الغشاء القمية (Apical cell membrane) ثبتـت بكـلا العمليات الكهربية والبيوكيميائية فتتدفق الصوديوم خـلال الغشـاء القـاعدي الجانبي (Baso lateral membrane) يأخذ مكانه ضد التدرج الكهروكيميائى ولـهذا

يحتاج لطاقة يحصل عليها من تحلل جزئيات الأدينوسين ترای فوسفات والأنزيم المسئول عن هذه العملية هو Na^{+} K^{+}-ATP-ase والموجود في خلايا الغشاء ، شكل رقم (١-١١).



شكل رقم (١-١١) :تخطيط يمثل الامتصاص السلبي لأيونات الصوديوم وإفرازه النشط بالبلازما حيث تتدفق المياه سلبيا.

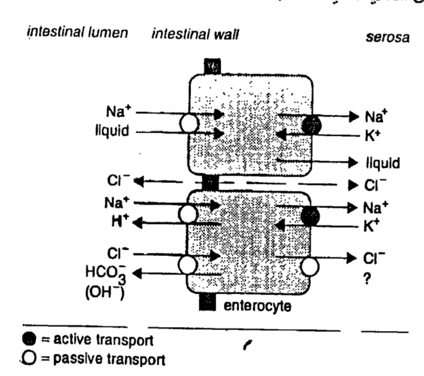
أما المركبات الذائبة في الماء (كالكالسيوم والسكريات والأحماض الأمينية والفيتامينات وأملاح المرارة) فتمتص خلال خلايا الغشاء القمية (Apical cell membranc) وانتقال هذه المواد من الخلية خلال الغشاء القاعدي الجانبي لا تحتاج لطاقة لأن عملية لنقل هذه تقاد بالتدرج في التركيز أو آلية المواد الوسطية الحاملة (Carrier mediated mechanism) .

كذلك أثبتت الدراسات بالجسم أن الصوديوم والكلوريد يمتص بينما يفرز البوتاسيوم والبيكربونات والقوة التي تقود لدخول الصوديوم خلال الخلايا

القمية بالغشاء هي اتحاد لقوتي التدرج الكيمائي والكهربي ، شكل رقـــم (١-١٢) . أما إزالة الصوديوم خلال الغشاء القاعدي الجانبي فتحدث خلال نظام Na^+ K^+-ATP-ase وتكون النتيجة هي جهد سالب في المحفظة (Lumen) وآلية الانتقال الخلوي لامتصاص الكلوريد فلم تثبت تماما حتى الآن.

فالكاتيكولات أمين على سبيل المثال تزيد من امتصاص أيونات الصوديـوم والكلوريد ، أمـــا الجليكورونيـــدات والكورتيكويـــدات المعدنيـــة (Mineralo corticoids) فتزيد من امتصاص الأملاح والماء في القولون ويعزى هذا التأثير جزئيا لزيادة نشاط أنزيم Na^+ K^+-ATP-ase.

كما أن التغيرات في نقل الأيون يمكن ملاحظتها قبل التغـــيرات فـــي نشـــاط الأنزيم السابق المميز ، أما الزيادة الحادة في نقل الأيون في القولون فتكـــون بسبب الالدوستيرون (Aldosterone) نتيجة لزيادة في امتصــــاص الصوديـــوم خلال الخلايا القمية للغشاء.



شكل رقم (١-١٢) : آلية نقل المحاليل والالكيتروليتات بخلايا الأمعاء

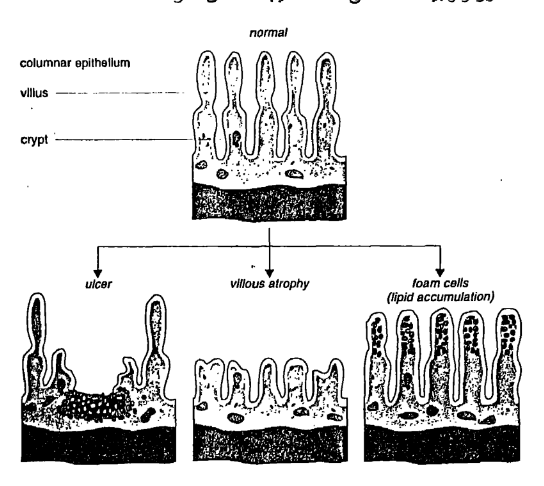
٥-٣-٣-و تتطور التغيرات المرضية في الأمعاء الرفيعة(Small intestine): عندما يضطرب الاتزان الفسيولوجي المعقد والناتج أساساً في التغيرات الوظيفية و التي تشمل فقد زائد للسوائل أو للاليكترولينات أو لكلاهما و الإمتصاص الغير عادى (Mal astorption) و القئ و الإسهال . ومن الوجهة العملية فإصابة القرحة أقل عمومية هنا عن المعدة.والأمثلة المعروفة جيداً لإصابة الأمعاء الرفيعة بالكلاب كنتيجة لإعادة دورة (Re circulation) للمواد الغير إستيرويدية المضادة للالتهاب ، وهنا يمكن أن تحدث الإصابة بدرجات مختلفة من الشدة . والنهج الأكثر انتشارا يصاحب بتفاعلات التهابية و التي ربما تتطور عقب تعريض الأمعاء إلى المواد الكيماوية أو المعادن مثل الزرنيخ والزئبق .

و تؤدي الكيماويات المثبطة للنشاط الميتوزى (Mitotic active) للخلايا الطليعية (Precursor cells) في أخاديد قاعدة الخملات الي تأخير نمو الخملات. ووقف نموها ربما أيضا يكون بسب زيادة في معدل موت الخلايا عند قمة الخملة وبدون نفس المعدل للإزاحة بالخلايا الجديدة. وتسبب زيادة معدلات إنقسام الخلية استطالة الأخدود وهنا سوف ينتقل معدل الخملات/ الأخدود إلى مصلحة الأخدود.

فعلى سبيل المثال الميثوتركسات (Methotrexate) تخفض تخليق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) فيثبط أنزيم (Di hydro folate reductase) وهذا بسبب إصابة حادة في طلائية الأمعاء مميزة بإنخفاض النشاط الميتوزى في أخدود الخملات وتقصير الخملات.أما الكحولات و اليودأسيتاميد فيحث زيادة في عدد الخلايا الميتة عند قمة الخملات . كذلك فالمثال المعروف للمواد المناعية و التي تحدث ضمور الخملات (Viilous atrophy) هي الحساسية الزائدة لبروتين القمح : الجلوتين (Gluten) . حيث تقاس مخاطية البشر من إستعادة التشوهات المناعية(Immunological abnormality recovery) عند إزالة الجلوتين من البيئة الغذائية.

ومن حين لحين فالكيماويات تسبب تأثيرات مختلفة مثل تراكم الليبيـــدات والناجمة بسبب التعرض للتتراسيكيلين فتتكون الخلايا الرغويـــة(Foam cells) في الغلالة الرقيقـــــة (Lumen propria) للخمـــلات والناجمـــة عـــن بعـــض المواد(أسترات الاريثرومايسين (Erythromycin) والمواد المنظفة (Detergents)) و التي تتخلل الخلايا الممتصة ثم تلتهم بالخلايا المبطنة الملتهمـــــة(Under lying macrophages) والتي تتداخل مع نظام الأنزيمات البيوسومالية وتتراكم في الخلايا الملتهمة. فإذا أستمر أخذ هذه المواد (خلايا رغوية) فيمكن وأن تظـــهر في مكان آخر كالغدد الليمفية للمساريقا(Mesentaric) أو الكبد.

والشكل التالي رقـــم (١-١٣) يعطـــى فكـــرة عامـــة عـــن التغـــيرات المورفولوجية الحادثة فى الأمعاء نتيجة لتلامس المواد السامة.



شكل رقم (١٥) : أمثلة للتغيرات التركيبية المحثة بالكيماويات .

٥-٣-٤-أما الأضرار التزايدية(Proliferative lesions) بالأمعاء الدقيقة : قد تظهر الأمعاء الدقيقة بعد تعرضها للمواد الكيميائية السابقة ورم سرطاني (أدينوكارسينوما: Adenocarcenomas) وهو نسبيا غير شائع الحدوث حيث تساهم عدة عوامل في ذلك كالتحول السريع (Rapid transit) لمكونات الأمعاء حيث الكائنات الحية الدقيقة (الفلورا) متباعدة نسبيا فيها وسريعا ما تتحول أو تتقلب (Turnover) لخلايا الأنتيروسيت . ولكن الثابت مع بعض مناطق القناة المعوية هو عمليات الالتهاب المزمن(مرض : Grohnis) مع انسداد جزئي فيها (Partial obstruction) . ويعتقد أن مرض (Grohnis) يزيد خطورة تطور أدينوكارسينوما.

والتغيرات في الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء (فلورا الأمعاء) تتبهة فرط الأستنساخ (الهيبربلاسيا : Hyper plasia) وهذه العمليات تكون بمثابة مرحلة أولية للورم (Pre neoplastic). ويلاحظ زيادة حدوث ورم خبيث في الأنسجةالضامة الليمفية (Lympho sarcoma) بالأمعاء الدقيقة على المدى الطويل حيث يعانى الفرد من مرض (Coeliac) وأسهال البلاد غير الأستوائية (non-tropical sprue) حيث لا يوجد تنسيق أو توافق وهو ما يعزى إلى الحساسية لجلوتين الغداء (Glutien). وهذه النتائج تكون قبل إكتمال موت خلايا الأنتروسيت و فرط الاستنساخ بأخاديد ليبركون (Liber koun) حيث يلاحظ انتشار تكاثري في خلايا الليمفوسيت وخلايا البلازما الموجودة في تحت الطبقة المخاطية بالأمعاء.

٥-٣-٣-الأمعاء الغليظة (Large intestine):

٥-٣-٣-١-وتبدأ عند نقطة أتصالها بالأمعاء الدقيقة وبصمام لا يسمح برجوع الطعام (Ileo cholic valve) يسمى بالصمام اللفائى القولوني وبالجانب الأيمن. وتقوم الأمعاء الغليظة بتكوين البراز وطرده للخارج بعد امتصاص الماء والأليكتروليتات (الأملاح) وهضم السليلوز في بعض الكائنات.

ويبلغ طولها متر الي متر ونصف . وتخرج منها ما يعرف بالزائدة الدودية للداخل (Vermiform = appendix) ثم ترتفع لأعلى فتسمى بالقولون

الصاعد (Ascending colon) ثم تسير مستعرضة أعلى الأمعاء وبعرض الجسم وتسمى بالقولون المستعرض (Transverse colon) ثم تنثني لأسفل مرة أخرى وتسمي بالقولون الهابط (Descending colon) ثم تستعرض حتى الخط الوسطى للجسم وتكون المستقيم (Rectum) الذي يفتح خارج الجسم من خلال قناة شرجية (Anal canal) بفتحة الشرج (Anus) .و تكون قناة قصيرة المرحلة الانتقالية بين مخاطية (Mucosa) الأمعاء الدقيقة والخلية العادية . وتتميز مخاطية الأمعاء بنسيج طلائي حرشفي متوسط الكيرياتينية (Stratified moderately karatinized squameous epithelium tissues) أما من حيث أنواع الخلايا الطلائية فيها فهي مماثلة لمثيلتها بالأمعاء الدقيقة حيث تحتوى الأخاديد على خلايا جوبلت بكثافة أكبر عن مثيلتها بالأمعاء الدقيقة وكنتيجة لذلك يكون الامتصاص أقل.ولا تحتوى طبقة المخاطية على خملات أو على أخاديد دقيقة كما في حالة الأمعاء الرفيعة . أما الغلالة الرقيقة فتحتوى على الأوردة (Plexces) كما تحتوى الطبقة العضلية و التي تتضمن طبقة عضلات دائرية وتنضغط (Fuces) لتكون العضلة العاصرة الشرجية (Anal sphincter).

٥-٣-٣-٢- وكما سبق تصل المواد الغذائية المهضومة وما تتضمنه من مواد غريبة كالسموم والملوثات البيئية (Environmental pollutants) وأضافات الأغذية (Food additives) للدورة الدموية عن طريق:

٥-٣-٣-٢-١-الدم (Blood): حيث الشعيرات الدموية الدقيقة والمنتشرة بالخملات والغشاء المخاطي للأمعاء و التي تقوم بامتصاص (جمع) السكريات الأحادية والأحماض الأمينية والماء والأملاح والفيتامينات وجزئيات الملوثات البيئية والسموم الذائبة فيها (و التي غالبا ما تتمتع بدرجة من القطبية تتيح لها ميل كبير للذوبان في الماء) ، وتتجمع هذه الشعيرات تدريجيا وتكون أوردة أكبر فأكبر لتصب في النهاية في الوريد البابي الكبدي (Portal hepatic vein) الذي يدخل الكبد ويتفرع فيه لأوردة أدق فأدق فشعيرات دموية دقيقة وهنا تتعرض جزئيات هذه السموم بالكبد للعديد من التفاعلات الأولية:تفاعلات التمثيل من النوع الأول (: Primary reactions: Metabolism phase I) فينتج عنها جزئيات أكثر قطبية وملائمة للإخراج أو للدخول في التفاعلات الثانوية (Secondary reactions : Metabolism phase : II) ثم تتجمع مرة أخرى

لتصب في الوريد الكبدي (Hepatic vein) والذي يصب في الوريد الأجـــوف ليصب بدورة الدم في النهاية في الأذين .

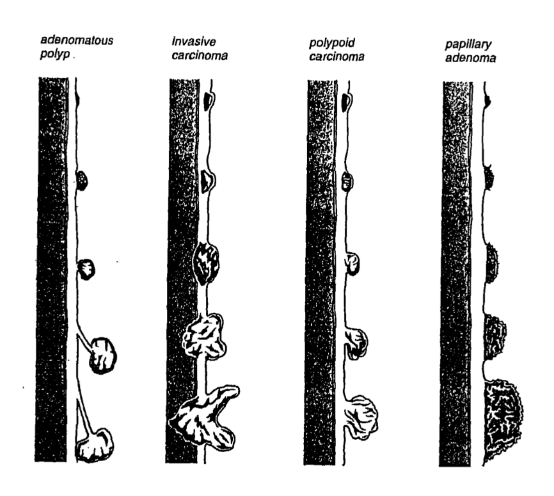
٥-٣-٣-٢-٢-اليمف:حيث تتجمع الأوعيـــة الليمفيـــة الدقيقـــة الموجـــودة بالخملات والغشاء المخاطي ومعها نواتج هضم المـــواد الدهنيـــة وجزيئـــات السموم الذائبة فيها (بالأوعية الليمفية بالطبقة تحت المخاطيـــة) ثـــم تصـــب الأوعية الليمفية بالمساريقا و التي تتجمع و تتحد و تصب في الكيس الليمفـــي بالتجويف البطني و منها للقناة الليمفية الصدرية لتصب في الوريد الدمـــوي . وعلية تعد حركة الدم و الليمف بمثابة توزيع لجزيئات السموم المتناولة عـــن طريق الفم (سواء بطريقة متعمدة أو غير متعمدة أو مع الهواء المستنشـــق والملوث بها أو المتداخلة مع المواد الغذائية أو الماء الملوث بها)علـــي كـــل أنسجة أعصاء الجسم التي يمر عليها الدم وهنا يزداد تركيزهـــا بالأنســـجة التي يتدفق عليها الدم بمعدل أكبر .

٥-٣-٤-والتغيرات المرضية الشائعة في الأمعاء الغليظة نتيجـــة التعـــرض للمواد الغريبة تكون مشابهة لمثيلتها بـــالمعدة والأمعـــاء الدقيقـــة ،فالعقـــاقير اللاستروبدية المضادة للألتهاب(NSAID) وبعـــض العقـــاقير والكيماويـــات الأخرى تسبب قرح و تآكل ومع الوقت ينتشر التـــهاب القولـــون (Colrits) وربما يؤدى الأخذ المزمن لها الى فرط الأستنساخ (هيبربلاسيا وميتابلاســـيا حرشفية) وفى بعض الأحيان لنشؤ ورمى(Neoplasia) ، شكل رقـــم (١-١٦) . وربما تتراكم بعض الكيماويات في الأنسجة وتظـــهر تأثيراتـــها الغـــير مباشرة على الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء الغليظة، أما التسمم عن طريـــق المستقيم فغالبا ما يكون غير عادى عدا بعض العقاقير مثـــل تعـــاطى تـــراى برومو إيثانول فتسبب تسمم ينتهى بالموت لخفض فى الكفاءة الكبدية . وهناك تغـــيرات تزايديـــة أيضـــا تـــم وصفـــها تـــؤدى لأضـــــرار مســـــرطنة أولية(Procarcinogenic lesions) وهى :

٥-٣-٤-١-ألتهاب تقرحى(Ulcerative colits) وهومميز للألتـــهاب المزمـــن لطلائية القولون فتظهر أخاديد القولون فساد وموت خلوى مع أحتواء الأخاديد والغلالة الرقيقة على خلايا حبيبية كما يؤدى الألتهاب الحاد فى الأخاديد الـــى تقرح. وفرط الأستنســـاخ المعـــاد توالـــدة(Regeneration Hyperplasia) فغالبـــا ماتلاحظ بينما الديسبلاسيا والورم السرطانى أقل شيوعا وفى بعض الأحيـــان

فإن الديسبلاسيا تظهر ماكروسكوبيا كمخاطية مسطحة او كخملات مخاطيـــة أو مخاطية عديدة الأقدام (Polypoid).

٥-٣-٤-٢-وقد تتكون كتل ورمية بصورة نتوءات أو أنابيب على مخاطيـــة القولون و المستقيم(Colorectal &Tubular adenoma) ويزداد ظهور هذه الحـــالات بتقدم العمر.



<u>شكل رقم (١-١٦) :</u> أمثلة أورام القولون

٦-البنكرياس (Pancreas) :

٦-١- البنكرياس غدة عنقودية يتراوح طولها بين ١٤-١٨سم أمـام الأثنـي عشر و تحت المعدة و يفرز عصارة البنكرياسية في القناة المشـتركة فـهو عضو افرازي تتعلق معظم خلاياه في الأفراد البالغين بـالإفراز الخـارجي (Exocrine secretion) ، فخلايا أحدي قصوصه (Acins) تفرز أنزيمات بادئـة أو مولدات أنزيمية غير نشطة كالأميليز (Amylase) والليبـيز و التريسـين و التي تلعب دورها في عمليات الهضم بالأمعاء الرفيعة. أما الخلايـا المفـرزة داخليـا (الأندوكريـن :Endocrine) فتنتـج هرمـون الأنسـولين (Insulin) والجليكاجون (Glucagon) حيث تترتب هذة الخلايا في تجمعات تسمى بجـزر لانجر هانس (Islets langer hans) وتظهر هذه الجزر ميكروسكوبيا كبحر من الخلايا (Strands of cell) منغمدة في كمية قليلة من النسيج الضام الغنى بشـبكة من الشعيرات الدقيقة وتتوزع عشوائيا في خلايا البنكرياس خارجية الإفراز .

وتأخذ خلايا البنكرياس خارجية الأفراز شكل هضبة و نواتها متمركـزة في القاعدة وبالجزء السفلي و ترتكز الخلايا على غشاء قـاعدي . ويحيـط السيتوبلازم بالنواة ويحتوى على شبكة أندوبلازمية خشنة كاملـة التطـور وبعض الميتوكوندريا ، أما قمة الخلية فمتعادلة (Eosinophilic) كما تحتـوي علي حبيبات زيموجية (Zymogen) ترتبط بالغشاء. فالأنواع المختلفة مـن الخلايا موجودة ولكن تميز فقط ميكرسكوبيا (Ultra structurally) إلي خلايا بيتـا وهى الغالبة من حيث التعداد و التي تميل لأن تتمركز تجاة مركز الجزيـرة وهى المنتجة للأنسولين أما الخلايا ألفا فهي قليلة العدد على أطراف الجزيرة و تنتج الجلوكاجون .

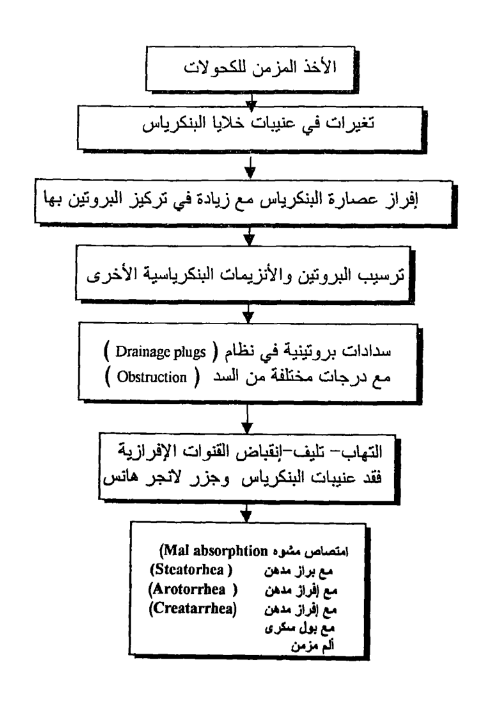
٦-٢-ويتأثر البنكرياس بالمواد الغريبة والجدول التالي رقم(١-١) المؤديـة لأضرار بالبنكرياس ، فيحتوى فول الصويا الخام مثـلا علـى مـدى مـن البروتينات مثل مثبطات أنزيم التربسين(Trypsin)كما يسبب زيادة في تخليـق البروتين في البنكرياس ويثبط إفراز الأنزيمات فمثبطات أنزيم التربسين فـي الفول تزيد الإفراز الأنزيمي للبنكرياس و يكون بالصورة المثبطة المعقـدة والغير نشطة (Inactive trypsin- trypsin inhibilor complex) و التي بدورها تخمـد

أو تكبت (Suppression) أنفراد الأنزيمات البنكرياسية و التي تظهر التربسين حر. فوجود هذه المثبطات للتربسين في الأثني عشر تكون ناتجة عن إفراز مادة كولي سيستوكينين (Gholecystokinin) و التي تلعب دورها أيضا كمثبط لأنزيم التربسين وتسبب ضمور زائد (hyper trophy) في البنكرياس.

جدول رقم (١-١) : الأضرار السامة للبنكرياس لتعرضه للمواد الغريبة :

المسبب	المرض
Furosemide فيوروسيميد	degranulaion (=loss of zyogen granules) زالة التحبب
Ethionine, copper deficiency ايثيونين -نقص النحاس	Acinar atrophy ضمور الفصوص
zinc-deficiency نقص الزنك	acinar degeneration تلف الفصوص
Puromycin,4-hydroxyaminoquinoline-1-oxide بيوروميسين ،٤-هيدروكسي أمينو كينولين-١-أكسيد	Necrosis موت موضعي
Manganese المنجنيز	Pancreatitis ألتهاب بنكرياسي
Pentagastrin, soybeans بنتاجاسترين-فول الصويا	Acinar hyperplasia/hypertrophy فرط استنساخ
Ethanol كحول الأيثانول	Fatty change تغيرُ الدهون
Antibiotic المضادات الحيوية	interstitial cell vacuolization تكيس الخلايا
N-nitroso-methyl (2-oxopropyl) amine ن-نيتروز-ميثيل (٢-أوكسي بروبيل) أمين	formation of hepatocytes like cells تكوين خلايا كبدية مشابهة للخلايا العادية

٦-٣- الميكانيكية الفعلية لتأثير المواد الغريبة على حدوث التهاب بنكرياسي حاد غير معلومة تماما ولكن مبادئة تكون ناتجة عن آلية الهضم نفسها (Auto digestion) . وتكون الأنزيمات المحللة للبروتينات البنكرياسية (Pancreatic proteoses) نشطة في البنكرياس نتيجة اضطرابات مثل الأسكيميا (Ischemim) والأنوكسيا (Anoxia) والرضوض (Tuauma). والأنزيمات النشطة وأساسا التربسين تنشط باقي الأنزيمات و التي في النهاية تؤدي لتدهن (Steatosis) البنكرياس والأنسجة المحيطة . و يكون سبب ذلك المواد الكيميائية والعقاقير المسببة للألتهابات بصفة عامة والكحولات بجانب أضطراب بالقناة الصفراوية.و تعد الكحولات هي المسبب الرئيسي لألتهاب البنكرياس المزمن لترسبها في الفقرات المفرزة ويتبع ذلك ضيق مجراها (Stchosos) لدرجة اعتراضة(Obstruction) مع ضمور و تليف العنيبات (Acinar) شكل رقم (١-١٤) ، ثم تحدث سدادات بروتينة (Protein Plugs) تتكون من الأنزيمات البنكرياسية المترسبة والتربسينوجين (Trypsinogen) المنهار جزئيا والتربسين.



شكل رقم (١-١٤) : رسم تخطيطى يمثل عمليات إلتهاب البنكرياس بواسطة الكحولات

الباب الثاني

الامتصاص

الفصل الأول

آليات الأمتصاص:

الأمتصاص بالإنتشار السلبي
الأمتصاص بالإنتقال النشط
الأمتصاص بكلتا الآلتين معا
آلية أمتصاص (إنتقال) الأحماض الدهنية
آلية إمتصاص الفيتامينات
آلية إمتصاص الماء والسموم الذاتية فيه

مقدمة

تتم عملية الامتصاص للمواد الغذائية التي تم هضمها من تجويف مناطق القناة المعد معوية بعدد من آليات النقل والتي تتفاوت باختلاف طبيعة التركيب البنائي و الكيميائي للمكونات المراد نقلها وتركيز هذة المواد علي جانبي الغشاء المنتقلة عبرة و كمية الطاقة اللازمة لذلك من قبل خلايا النسيج الناقل .

ويتم الامتصاص هنا بإحدى الآليتين :

١-الانتشار السلبي (Passive diffusion) :

وهى الآلية الشائعة للامتصاص بالقناة المعد معوية للمواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية حيث يتم الامتصاص من تجويف الأمعاء -حيث تركيزها الأسموزى العالي- إلى الخلايا المبطنة للأمعاء والخملات حيث يكون التركيز الاسموزيى أقل وهنا يكون:

انتشار الريبوز > الجلوكوز > الفركتوز

وهنا لا تلعب الأغشية دورا في الانتقال كما أنه لا يستلزم الخلية بذل طاقة .

ويتأثر الانتشار السلبي بعوامل عديدة فتعد حواجز الامتصاص بالانتشار السلبي تركيب أو تركيبات طلائية من خلايا الأنتيروسيت (Enterocyte) تبعا للصفات الفيزيوكيمائية للمركب، حيث توجد طبقة مائية (Aqueous layer) على سطح خلايا الأنتيروسيت تكون حاجز أولى (Constitutes) لامتصاص المواد الغريبة لداخل الدم وهذه الطبقة المائية ربما تكون عامل محدد للمواد ذات التركيب الهيدروفوبي (المحب للماء) والمواد التي ترتبط بالميوسين (Mucin) . أما الغشاء القمي (Apical membrane) والتراكيب السيتوبلازمية والغشاء القاعدى و جدر الأوعية الشعيرية الدموية الليمفية فكلها تراكيب ليبيدية محبة للدهون (Lipophillic) لذا فهي أكثر نفاذية للمواد المحبة للدهون.

كذلك أظهرت الأغشية الخلوية أيضا أنها غير منفذة للعناصر الأيونية. والعامل المحدد للامتصاص بالقناة المعد معوية للمواد الغريبة هو إزالة المواد الغريبة (Xenobiotics removal) من مكان الامتصاص بالشعيرات الدموية أو بتصرفها (Drainge) من المصارف الليمفية (Lymph draingc) .

وربما يتحدد (Limited) معدل امتصاص الأمعاء للمواد الغريبة (المسوم) خلال الأغشية بالأوعية الدموية المنتشرة في الخملات .

و يعنى النضح الانتشاري (Perfusion) العالي نسبيا في الأمعاء الدقيقة بأن سرعة تتدفق الدم ليست عادة هي العامل المحدد لامتصاص المواد الغريبة ومن أمثلة المواد الغريبة الممتصة بالانتشار السلبي الكحولات (الإيثانول) وأميدوبيرين (Amido pyrine) و الأنيلين.

وتسمح الثقوب المائية (Aqueous pores) المتمركزة في الجوانب القمية لعديد من خلايا الأنتروسيت بنفاذية سلبية (Passive penetration) و الذي يعتمد علي التدرج الأسموزي عبر الغشاء المخاطي (membrane Mucosal) أو أنتقال بين خلوي (Para cellular transport) حيث يتراوح قطر هذه الثقوب من ٠,٣-٠,٨نانوميتر.

والانتقال البين خلوي هو الآلية الرئيسية لامتصاص الماء و الأليكتروليتات و عليه فالمواد الغريبة كالسموم والملوثات الموجودة في محاليل مائية يمكنها أيضا الامتصاص بهذه الطريقة مثل حمض أستيل ساليسيليك (الأسبرين١٢٢-دالتون) والأنتيبيرين(١٨٨دالتون A nti pyrine) وهي ذات أوزان جزيئية منخفضة .

أما الانتقال من طبقة المخاط إلى الطبقة المصلية (Mucosa -to- Serosa layer) لمختلف الحجيرات يقل في وجود العديد من الجواهر الأسموزية وذلك لإنتفاخ الخلايا فتؤدى بدورها لصغر قطر الثقوب .

٢-الانتقال النشط (Active transport) :

حيث ينتقل الجلوكوز والأحماض الأمينيـة والأمـلاح و أي جزئيـات غريبة سامة ذائبة معها من تجويف الأمعاء ذو التركيز الأقل الـى الـدم ذو التركيز الأكبر :أنتقال ضد التدرج فـي التركـيز (Against concentration-gradient) وهو ما يستدعى الخلية لبذل طاقة وهنا يكون نقل الجلوكـوز مثـلا أسرع من الجلاكتوز > الفركتوز > الريبوز . ومما يدل على ذلك زيـادة استهلاك الأكسجين أثناء امتصاصها لتحرير الطاقة اللازمة للامتصـاص ، شكل رقم (٢-١) .

٣-وقد يتم النقل بالآليتين معا :

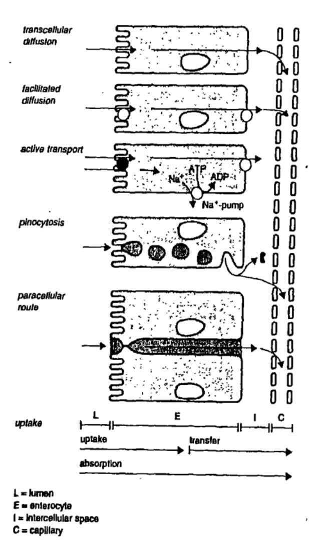
خاصة الآلية النشطة مع الجلاكتوز و الفركتوز لأهميتها.

٤-و بالنسبة لنقل الأحماض الدهنية :

لعدم قابلية الأحماض الدهنية للذوبان في الماء كذلك جزئيـات السـموم والمواد الغريبة المحبة للدهـون (الليبوفيليـة) فإنـها لا تمتـص إلا بعـد استحلابها وهو ما يتم بعد اتحادها بعصارة بالصفراء .

٥-**كذلك يتم امتصاص الفيتامينات الذائبة في الماء بسرعة** (بإستثناء فيتامين ب ١٢ ذو الوزن الجزيئى الكبير (> ١٠٠٠دالتون) وهنا يلزمه بروتينات حاملـة كبيرة الوزن لتقوم بنقله عبر جانبى الغشاء ثم تركه بالجانب الآخـر والعـودة مرة أخرى لإعادة الكرة.

٦-**أما بالنسبة للماء والمواد الذائبة فيه :** خاصـة جزئيـات السـموم ذات الوزن الجزيئي الصغير والمتراوح بين ١٠٠-٢٠٠دالتـون فقدرتـها علـى الحركة والانتقال من التجويف إلى الخلايا بطريقة الضغط الأسموزى الناشـئ عن إنتقال المواد المهضومة بألية النقل النشط. كذلك الأملاح المعدنية وأملاح المركبات السامة تنتقل بالانتشار إذا كان فرق التركيز مناسب أو بآلية الفعـل النشط إذا ما كانت بمفردها.



<u>شكل رقم (٢-١)</u> : امتصاص المواد الغريبة خلال مخاطية الأمعاء حيث لايظهر في الشكل الغشاء القاعدي و تمثل الدوائر القاتمة الأنتقال النشط بينما الدوائر الفاتحة تمثل النقل بالأنتشار الميسر

وتنحصر أهمية ثابت التفكك (التأين) لجزئيات السموم القاعدية الضعيفة في اختلاف الأشكال المتأينة والغير متأينة لها من حيث درجة نفاذيتها و أمتصاصها وتوزيعها عبر الأغشية فجزئيات السموم القاعدية الضعيفة الغير متأينة تمر وتنفذ بسهولة عبر الأغشية ويلاحظ أن لقيمة اللوغاريتم السالب

لثابت تأينها (p Ka) لا تدل بمفردها على قاعدية الجزيئي فهي تعتمد أساسا على درجة تركيز أس أيون الهيدروجين بالوسط المحيط :

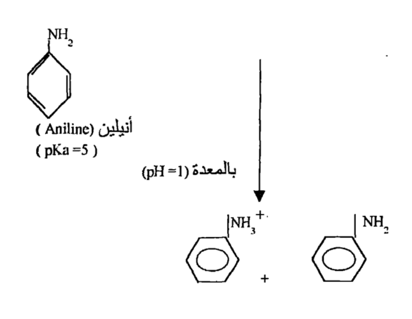
فعندما يكون أس تركيز أيون الهيدروجين لمحلول وسط الخلايا التي تمر فيها مساوي لقيمة اللوغاريتم السالب لثابت التأين (p Ka) لجزئيات مركب سام قاعدي فإن نصف عدد جزئياته تكون في صورة متأينة أما النصف الآخر في صورة غير متأنية والأخيرة هي التي يتاح لها فرصة الذوبان والامتصاص في ليبيدات الأمعاء بدرجة تمكنها من الامتصاص بالانتشار حيث أن الأمعاء القاعدية العصارة هي مكان امتصاص جزئيات السموم القاعدية الغير متأنية.

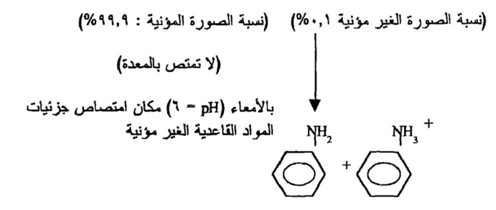
وكلما انخفضت قيمة (p Ka) لجزئيات المركب السام تزداد درجة تأنيها والتي بدورها تؤدى لنقص النفاذية والانتشار والعكس صحيح.وباستخدام معادلة هندرسون وهازلبناخ فإن :

معامل(نسبة) التأين لقاعدة = pH + الجزء المتأين/الجزء المتأين

وهنا تكون القيمة أقل < ١.

وهو ما يمكن توضيحه عند أخذ قاعدة الأنيلين (Aniline pKa =5) بالفم ووصولها للمعدة (حيث درجة حموضة العصير المعدي = ١ حيث تبلغ نسبة الصورة الغير متأينة ٠,١% (وتبلغ نسبة الصورة المتأينة ٩٩,٩% و التي لا تمتص خلال وسط المعدة بل تتحرك للأمعاء وبوصولها للأمعاء الدقيقة حيث وسط العصير المعوي القاعدي يساوي (٦) فتتحول هذه النسبة (٩٩,٩%) من عدد الجزئيات (التي كانت متأينة في الوسط المعدي) إلى جزئيات نسبة كبيرة منها (٣١جزء) تكون في الصورة الغير متأينة فتمتص وتكون النسبة القليلة جدا منها (١ جزء) في الصورة المتأينة و التي لا تمتص ، كما بالشكل رقم (٢-٢) :





<u>شكل رقم (٢-٢):</u> تأثير درجة تركيز أس أيون الهيدروجين (pH) لوسط الأمعاء على تأين القواعد الضعيفة.

ويمكن تصور تأثير درجة تركيز أيون الهيدروجين بكلا مـــن وســـطى المعدة الحامضي والأمعاء القاعدى على حمض السيلسليك (الأسبرين) وقاعدة

الأنيلين معا عند تناولهما عن طريق الفم وهو ما يوضحه الشكل الاجمالي رقم(٢-٣).

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد الأخذ في الاعتبار تأثير عامل مساحة المسطح الكبير للأمعاء الدقيقة مقارنة بمثيلتها في المعدة هنا في عملية الامتصاص بجانب عامل التفكك وتأثره بدرجة تركيز أس أيون الهيدروجين و الذي في النهاية يؤدى بدورة لزيادة سعة النفاذية والامتصاص خاصة السعة الامتصاصية الكبيرة (Absorption capacity) بالانتشار البسيط للأمعاء ذلك إذا أخذنا في الاعتبار أيضا الانتشار بالأوعية الدموية وبغزارة على سطح هذا المسطح الكبير خاصة عند التدفق الدموي المستمر والغزير أثناء عمليتى الهضم والامتصاص.

كما أن هناك صفة أخرى خاصة بعض الشئ للامتصاص المعوي وهى حركة بعض الجزئيات الكبيرة السامة وبعمليات غير الانتشار البسيط أو الانتقال النشط ، فسموم البكتريا الخارجية (Bacteria exotoxins) وجزئيات صبغات الأزو (Azo dyes) ذات متوسط قطر ٣٠٠ أنجسترام ومركبات البولى ستيرين (Polystyrene) ذات البعد ٢٢٠٠ أنجستروم ومركب Letex) (Carrageenens ذو الجزئيات التي يبلغ وزنها الجزيئي التقريبي ٤٠,٠٠٠ تمتص خلال القناة المعوية بآلية مماثلة لآلية الالتقام (Pinocytosis) ويظهر أثر هذه العملية كثيرا بالمواليد حديثا عن الكبار.

ويساند الجهاز الدوري و بقوة مع عملية الامتصاص في القناة الهضمية (المبطنة بطبقة من الخلايا العمادية المفردة والتي يتم حمايتها بطبقة المخاط (Mucos) و التي لا تشكل عائق للنفاذية) حيث غشائها الملامس لأوعية تحتوى على ثقوب تتراوح أحجامها بين ٣٠-٥٠ ميكروميتر وعليه فبمجرد مرور جزئيات السم من النسيج الطلائي للقناة المعوية يدخل الشعيرات الدقيقة بسرعة ويكون لمعدل سريان الدم الوريدي أثره في امتصاص مثل هذه المواد الغريبة وتجمعها في الوريد الكبدي البابي فالكبد الذي يقوم بهدم سميتها (Detoxication).

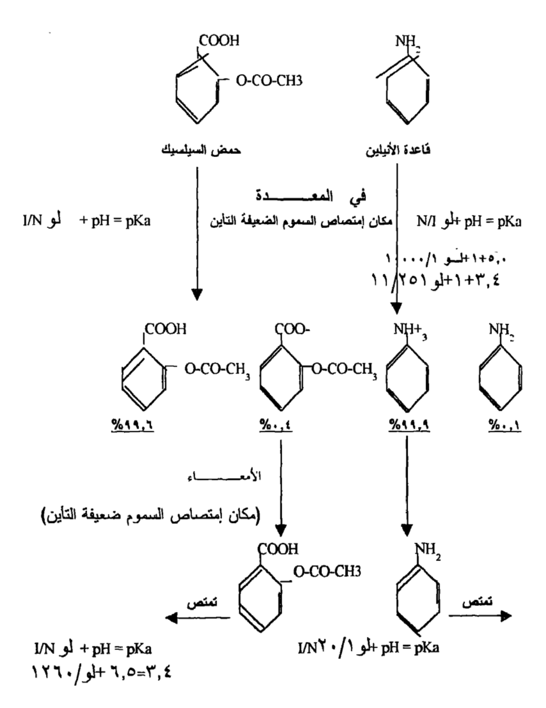
كذلك لا يجب إغفال دور الخملات (Microvilli) و التي تؤدى لزيادة مساحة السطح الداخلي للأمعاء مما يؤدى بدوره لزيادة المسطح الداخلي

الممتص لجزئيات السموم و الذى قدر بمساحة ٢٠٠٠ قدم مربع بالأمعاء الدقيقة أي بزيادة قدرها ٦٠٠ ضعف عما لو لم تحتوى الأمعاء على الخملات.

كذلك يتأثر معدل الامتصاص لجزئيات المواد السامة والموجودة بداخل الأمعاء على طول الوقت الذي تبقاه جزئيات المركب في الأمعاء (Deuration period).

هذا بجانب عدد من العوامل الأخرى المؤثرة أصلا في عملية امتصاص جزئيات السموم فالسموم يجب وأن تذاب قبل أن تبدأ عملية الامتصاص وعليه يتأثر الامتصاص بمعدل ذوبانها في العصائر الخلوية والمذيب المستخدم مع المركب السام وحجم الجزئيات

ومعدل الذوبان ووجود الكائنات الحية الدقيقة ومستوى تركيز أيون الهيدروجين بوسط الامتصاص ومعدل حركة الأمعاء ودرجة امتلائها بالمواد الغذائية ودرجة حرارة الغذاء والتأثيرات الصحية الأخرى و الإفرازات.



شكل رقم (٢-٣) : تأثير أس أيون الهيدروجين بالمعدة والأمعاء علي تأين حمض السيليسيك وقاعدة الأنيلين

وعموما تمتلك القناة المعد معوية أنظمــة انتقــال خاصــة لامتصـــاص العناصر و الاليكتروليتات و التي يصاحب كل منها انتقال لمركــب أو أكــثر من المركبات السامة :

١- نظام انتقال حامل لامتصاص الجلوكوز و الجلاكتوز.

٢-ثلاثة أنظمة انتقال خاصة بالأحماض الأمينية.

٣-نظام نقل خاص لامتصاص البريميدينات (Pyrimidins) كما يمكــن لهذا النظام نقل بعض جزئيات السموم مثــل مركــب ٥ - فلــورو يوراسيل ثم يمتص بالقناة الهضمية.

٤-نظام نقل خاص لامتصاص الحديد و الذي يعتمد على مدى احتيــاج الجسم له ويتم في خطوتين فيدخل الحديد الخلايــا المخاطيــة ثــم يتحول للدم سريعا لينقله لداخل الخلايا ويتكون معقد حديد بروتينـــي : فريتين (Ferritin) وعندما ينقص الحديد بالدم فإنـــه يتحــرر مــن مخازنه المخاطية وينفرد وتكون الأمعاء أكثر المناطق امتصاصا له وفى نفس الوقت يمتــص معــه الثــاليوم (Thalium) والمنجنــيز و الكوبلت.

والامتصاص هنا معقد بعض الشئ :

ففي الخطوة الأولى : تكون سريعة نسبيا

وفي الخطوة الثانية : تكون بطيئة و بالتالي يتراكم الحديد كثيرا فــي الخلايا المخاطية (Mucosal cells) في صورة معقد بروتين - حديـــد والمسمى بالفرنيين وعندما ينقص تركـــيزه ينفــرد مــن المخـــازن المخاطية بالصورة (Ferritin-iron) وهى تمتص كثير من الحديد (ومعه الثاليوم و الكوبلت) من المعي حتى يتسنى (Mplenish) لهذه المخـــازن ، حيث يتنافسا الثاليوم و الكوبلت مع الحديد. ويلاحظ أن امتصـــاص الكادميوم (ذو حجم جزيئى كبير) يقلل من امتصاص الزنك والنحـــاس كما أن امتصاص الزنك يقلل من امتصاص النحاس أمـــا امتصـــاص الماغنسيوم فيقلل من امتصاص الفلوريد.

٥ –نظام نقل الكالسيوم ويمتص وينتقل معه فى نفس الوقت الرصـــــاص السام وتزداد درجة إمتصاصه بزيادة الليبدات ونجد أيضا أن الكالســـيوم يمتص على خطوتين : حيث يمتص أولا من تجويف البطن (Lumen) ثـم يقذف إلى السائل البين معوى (Interstitial fliud) وتكون الخطوة الأولـــى سريعة عن الثانية ولذا يرتفع تركيز الكالســـيوم بيـن الخلـوى خـلال الإمتصاص. ويحتاج لإمتصاص الكالسيوم فى كلا الخطوتين إلى فيتامين (د).

٦ –نظام نقل خاص لإمتصاص الصوديوم.

٧– اما امتصاص بعض المواد الغريبة و الذي يتم بواسطته عمليات الحمـــل بالمواد الوسطية الحاملة (Carrier mediated process) مثل مماكنات البيريميدينات (Pyrimidines) وأمينات البينسلين (Penicill amine) فتؤخذ بواسطة أنظمة نقـــل متخصصة. كذلك فالسموم (المبيدات) الكربامائية والتى تمثـــل فـــى خلايـــا الأنتيروسيت وممثلاتها تؤخذ إلى الجانب المصلى (Seracal side) من الأمعـاء بواسطة آلية نقل بوسطيات حاملة (Carrier mediated trasnport mechanism).

كذلك فإمتصاص الأمعاء لمركبات الأمونيـــا الرباعيـــة يتـــم أيضـــا بوسطيات حاملة فى صورتها الغير عضوية كذلك بعـــض المعـــادن الغـــير ضرورية مثل الرصاص والألومنيوم يمتص بأنظمة نقل متخصصة. كذلـــك يلاحظ أن مياه الآبار المحتوية على نسبة عالية من النترات (Nitrate) تســـبب أضرار خطيرة بالأطفال لارتفاع حموضة معدتهم ووجود نسبة عاليـــة مـــن بكتريا كولاى (E.coli) والتي تحول النترات إلـــى نـــتريت (Nitrite) فتســـبب ميثيموجلوبينميا (Methemoglobinemia) علاوة على تأثيرها المسرطن بالأمعاء و اضطراب الغدة الدرقية.

أما الامتصاص المعد معوى للمواد الغريبة المحبة للدهون (الليبوفيليـــة) والمواد المشابهة أو المماثلة لها فيتم بنفس طريقـــة امتصـــاص الليبيـــدات (Dietary lipids.) وعمليات الامتصاص الليبيدى تتم خلال الخطوات التالية:

- تكوين الميسيلات: كريات موحدة النواه (Micelles formation) بـــأملاح الصفراء.

- إنتشار الميسيلات خلال الطبقة المائية على الأنتروسيت.
- تفرق الميسيلات (Micelles diffusion) وأخذ الليبيدات.
- تكوين كيلوميكـــرون (Chylomicrons formation) الخلـــوي وامتدادهـــا وتحللها للغشاء القاعدي و امتدادها خلال نظام مصارف الكيماوية

وامتصاص الليبيدات في كل الحالات ليس بهذه الطريقة فبعض الأحمـــاض الدهنية تأخذ بالخلايا ككيلوميكرونات فالعديد من المواد الدهنية مثل مبيـــد ددت (DDT) ، البيفينولات عديدة الكلور (PCB,s) تنقل خلال الأوعية الليمفيـــة كذلك يلعب المذيب و الذى يذيب المـــادة الغريبـــة دورا هامـــا فـــي عمليـــة الامتصاص وهو ما يوضح كيفية الاستعداد الجهازى للمكونات الغير ذائبة فـى الماء يمكن وان تختلف بإستخدام الزيت أو مذيبات الدهون .

كذلك بعض المواد يمكن وأن تمتص بواسطة شعيرات الدم الدقيقـــة فـــى الأمعاء وتمر أولا إلى الكبد قبل وصولها للدورة الدموية الجهازية فالعديد مـــن المواد الغريبة تتمثل بقوة خلال مسارها الأول خلال الكبد وهـــو مـــا يطلـــق عليه:المرور الأول للتمثيل (First pass metabolism) أو التمثيل قبل الجهازى (Pre systemic metabolism).

والامتصاص فى الأوعية الليمفية يسمح للمواد الغريبة بتجانس تمثيلها فـــى الكبد نتيجة للإستعداد الجهازي الكبدى.

٨-و تمتص الجزئيات الكبيرة (Macromolecules) مثل الهيبارين والأنســـولين معويا وبدرجة قليلة. كذلك ربما يكون توكسين البوتيولينيـم (Botulinum toxin) مميت وآلية إمتصاصة لم تتضح للآن ولكن ربما تكون من خـــلال عمليتـــي ألتقام (Pinocytosis) وألتهام (Phagocytosis) وهذه الآليـــة للإمتصـــاص كبـــيرة الأهمية للأمتصاص المعوى للجلوبيولينات المناعية عند حديثى الولادة.

كذلك تمتص المواد الصلبة بالألتهام (Phagocytosis) فعلى سبيل المثال نسبة ضئيلة من الياف الاسبستوس تؤخذ (Ingested) بالفئران ثم يتم إستعادتها مـــن الليمف.

أما آلية الإمتصاص الثانية للجزيئات الكبـــيرة والمســـماة (Persorption) حيث تتمكن المادة من التخلل لمحفظة الخملة (Lumen villus) عندمـــا تمـــوت خلية الأنتيروسيت على قمة الخملة تاركة فجوة (Gap).

وهناك آلية ثالثة للجزئيات الكبيرة أيضا يمكن أن تمتص بها وذلك عنـــد حدوث تلف (Damage) لطلائية الغشاء.

وهناك آلية رابعة لإمتصاص الجزئيات الكبـــيرة مثـــل بعـــض المـــواد الكاتيونية المختلفة ذات السطوح النشـــطة (Surfactant) و التـــى لـــها تـــأثير إضطرابى على الغشاء المخاطى مما يسمح ويسهل بإمتصاصـــــها بالأمعـــاء والمعدة مثل السيفالوسيور (Cephalospories) و التى إمتصاصها لا يكون سهل. ومهما كان الطريق المتبع من الطرق السابعة لآليات الإمتصاص للجزيئـــات الكبيرة ففى النهاية تنتقل للأوعية الليمفية إلى دورة الدم الجهازيـــة (Systemic blood circulation).

الفصل الثاني

• العوامل المؤدية لزيادة السمية الفميه لبعض السموم والملوثات البيئية

• العوامل المؤثرة علي الامتصاص بالقناة المعد معوية بالجسم :

١-مكان الامتصاص

٢-الحموضة

٣-السطح المخاطي

٤-درجة ملئ المعدة

٥-حركة القناة المعد معوية

العوامل المؤدية لزيادة السمية الفمية لبعض السموم والملوثات البيئيه:

تتناسب درجة السمية لجزيئات ملوث بيئى أو مركب سام تناسبا طرديا مع معدل ذوبان هذة الجزيئات وفي نفس الوقت يتناسب معدل الزوبان تناسبا طرديا مع معدل الامتصاص(Absorption rate) فكلما زاد معدل الزوبان زاد معدل الامتصاص فجزيئات المركب الغير ذائبة ينعدم امتصاصها فجزيئاته تكون محدودة التماس مع طبقة المخاط بالقناة المعد معوية .

في نفس الوقت أيضا يتوقف معدل الزوبان (وبالتالي معدل الامتصاص فمعدل السمية) علي حجم جزيئات المركب السام ، حيث يتناسب معدل الزوبان تناسبا عكسيا مع حجم الجزيئات ، فكلما انخفض حجم الجزيئات كلما زاد معدل الزوبان وبالتالي معدل الامتصاص و الذي بدورة يؤدي لزيادة درجة السمية ، فالجزيئات كبيرة الحجم يصعب امتصاصها خاصة عن طريق آلية الانتشار، وعلية فكلما كان معدل الزوبان متناسب مع حجم الحبيبة كلما كان الامتصاص أكبر .

فجزيئات خامس أكسيد الزرنيخ السام والمجزأ بدقة أكثر سمية عن مثياة ذو الحبيبات الأكبر والتي يتم التخلص منها بدون ذوبان عن طريق البراز . أيضا مركب ثالث أكسيد الزرنيخ الناعم (Finely sub-divided) يكون أكثر سمية عن المسحوق الخشن (Coarse powder) والذي يزال من الجسم بسهولة (Elimination) مع البراز بدون ذوبان أو امتصاص ، كذلك الحال مع مركب الزئبق المعدني والغير سام عند تعاطية بالفم وهو ما يشير الي اعتماد خاصية الامتصاص علي الصفات الطبيعية لجزيء المركب السام .

و يؤدي كذلك وجود المواد المخلبية (Chelated agnets) كالايدتا (EDTA) الي زيادة القابلية للذوبان و بالتالي زيادة الامتصاص لبعض المعادن وجزئيات السموم.

كما تؤدي حركة الأمعاء الدودية الى زيادة معدل عملية الإمتصـــاص خاصة لجزئيات السموم و الملوثات البيئية بطيئة الحركة وهو ما يرجـــع للسعة الامتصاصية العالية فالكميـــة الأكـــبر مـــن مـــادة (Mucosalared) موجودة بالربع الأول من الأمعاء الدقيقة لذا فإذا ما بقيت المادة الســـامة بالأمعاء لفترة أكبر فإنها تتيح الفرصـــة للامتصـــاص ، خاصـــة و أن مساحة هذه المنطقة (٤/١ المساحة الكلية) و تحتوى علـــى أكـــثر مـــن نصف المساحة المخاطية الكلية.

يؤدي أيضا خلو القناة المعد معوية من الغذاء الي زيادة الســـمية نتيجـــة زيادة الكمية الممتصة فوجود الكتلة الغذائية بالقناة المعد معوية تعمـــل علـــى تخفيف الجرعة (التركيز) حيث تمتص الكتلة الغذائية بعض مـــن جزئيـــات المركب السام لذا فتجويع الحيوانات(Starvation) قبل المعاملة بســـت ســـاعات تؤدى لزيادة السمية نتيجة زيادة الكمية الممتصة .

ولعمر الحيوان المعامل له تأثيره على معدل الامتصاص ، فالفأر عمـــر ساعتين يمتص ١٢% من جرعة الكادميوم المعامل بها و التـــي تقـــل بتقـــدم العمر.

أيضا لدرجة ثبات المركب بالنسبة لحموضة وســـط المعـــدة وأنزيماتـــها المحللة كذلك بالنسبة لقاعدية وسط الأمعاء الدقيقة تأثيرهما و يعـــدا عـــاملان هامان فى تحديد مستوى إمتصاص وثبات جزئيات المركب السام وممثلاته.

ولمحتوى الكائنات الحية الدقيقة (Fluora) بالأمعاء تأثيرها على اخـــتزال مجموعات النيترو لأمينات حلقية (نيتروز أمين ذات التأثير المسرطن خاصـــة بواسطة تأثير بكتريا (Aerobactor aerogens) والتى تمثل جزئيات مركـــب ددت (DDT) إلى المماكن ددإ (DDE analogues). كذلك تحـــول الأمينـــات الثانويـــة بالأسماك و الخضراوات والفاكهة أو بالنســـبة لإضافـــات الأغذيـــة (Food addives) والتى تضاف لحفظ الأسماك المدخنة واللحوم خاصة النتريت وهـــو إحدى المواد المسرطنة.

وقد يعتمد امتصاص مركب على معدل امتصاص مركب آخـــر فامتصـــاص الكادميوم يقلل من امتصاص الزنك والنحاس كذلك امتصاص الزنك يقلل مـــن امتصاص النحاس وامتصاص الماغنسيوم يقلل من امتصاص الفلوريد.

ويلاحظ أن تناول المواد المانعة للقئ (Anti-vomitting) كـــالبزموت لبقـــاء جزئيات المركب فترة أطول بداخل القناة مما يســاعد علـــى زيـــادة الكميـــة الممتصة منه وعليه تعد إحدى عمليات المساعدة الأولية للتخلص من جزئيات السموم المعدية إعطاء المصاب مواد مقيئة فتسرع من إخراج محتوى القنـــاة المعد معوية من الغذاء الملوث لها عن طريق القيء ويعـــد إفـــراز اللعـــاب (Saliva) أو العرق (Sweet) أقل أهمية من الناحية الكمية في إزالـــة جزيئـــات السموم ولكنها تعتبر أيضا إحدى المسارات التى يتخلص بواسطتها الجسم مـن جزئيات السموم ويعتمد الإفراز هنا على معدل ذوبانه فـــي الدهـــون وعلـــى إنتشار جزيئاته الغير متأينة.و في حالة العرق حيث تعمل الغدد العرقية علـــى التخلص من العديد من أيونات الأملاح المعدنية و التي قد يكون بعضها ســـام ويصاحبها بعض جزئيات السموم القطبية ، بينما خلايا تحـــت الجلـــد تفـــرز الزيوت للمحافظة على نعومه وطراوة ملمس الجلد (Soft & pliable) فتنفذ منها جزئيات السموم المحبة للدهون في نفس الوقت ينفذ أي جزئيـــــات للبيفينيـــل عديد الكلور (بالشعر) كذلك فالخلايا المسئولة عن الشعر والريش والأظـــــافر مسئولة عن إزالة السيلينوم والزئبق والزرنيخات.

ويرجع ظهور العديد من السموم في البراز إلى :

١- عدم الامتصاص الكامل لجزئيات هذه المواد الكيمائية بعد التغذية.

٢- إفرازها إلي الصفراء.

٣- إفرازها بالجهاز التنفسي عن طريق الكحة أو السعال فتطرد وهنـــا قـــد تبتلع.

٤- إخراجها باللعاب الذى قد يبتلع مرة أخرى ليعاد الامتصاص بالأمعاء.

٥- إخراج جزئيات هذه السموم باللعاب أو السائل المعـــــوى عـــن طريـــق البنكرياس

العوامل المؤثرة على الأمتصاص بالقناة المعد معوية بالجسم:

تتضافر بعض العوامل والتي من شأنها أن تزيد من السـعة الامتصاصيـة خلال القناة المعد معوية ومن هنا تزداد درجة السمية ومن أمثلة هذة العوامـل ما يلي :

١-مكـان الامتصـاص (Site depended): حيـث يختلـف معـدل الامتصاص تبعا لمكان الامتصاص في القناة المعد معوية حيـث توجـد اختلافات واضحة فى مورفولوجية المناطق المختلفة للقناة المعد معويـة ولهذا يعتمد امتصاص المواد الغريبة على المكان الحادث به الامتصاص وهناك عدة أسباب لذلك:

٢-الحموضة(Acidity) : فمثلا امتصاص تركيبه لمادة غريبة متأينـة (Ionized) بالانتشار السـلبي (Passive diffusion) يعتمـد علـى جزئيـة(غضوب : Fraction) التركيبة (Fraction strucure) أولا والموجودة في شكل غير أيوني (Non-ionized) وهذا يحـدد بواسـطته ثـابت التـأين (Ka) وبالأصح بواسطة لوغاريتم ثابت التأين (p Ka) للتركيبة ومسـتوى أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) لسوائل القناة المعد معوية . وعليه يكـون أمثل امتصاص للمواد الحامضية (pKa ≥ ٤) في المعـدة (pH=١-٢) و أمثل امتصاص للمواد القلوية (p Ka) في الأمعاء (pH= ٦-٧).

٣ -السطح المخـاطي (Mucosal surface): حيـث يتناسـب معـدل الأمتصاص مع مساحة سطح الغشاء الممتص ولذا فالأمعاء الدقيقة لـها أكبر سعة امتصاصية بالانتشار طالما أن الخملات والخملات الدقيقـة (الميكرو) تزيد وتضخم من مساحة السطح فالخملات المريضة بالأمعـاء (ضمور الخملات : Vilus atrophy) تؤدى لتعفن كبير في مساحة سـطح الأمعاء وهو ما يقود بدوره لنقص فـي عمليـة الامتصـاص للمـواد المختلفة.

٤-درجة ملئ المعدة Gasteric emptying: تتحدد كمية الامتصـاص بالقناة المعد معوية أيضا بدرجة خلو المعدة ، فالمعدة الفارغة تمر فيـها المواد الغريبة لمكان الامتصاص النزولي وهى الأمعاء الدقيقة. فوجـود

كتلة الغذاء يؤدى لتغير فى فسيولوجية القناة المعد معوية حيث يؤثر وجود الغذاء على معدل أمتصاصها بواسطه :

- إنفراد الأفرازات المعدية.
- زيادة الحركة المعوية لتقليب الغذاء مما يؤدى لزيادة ملاصقة كتلة الغذاء المهضومة وما تحملة من ملوثات لجدرها الداخلية فتعطى فرصة أكبر للأنتشار .
- زيادة النضح (Perfusion) المعوى.
- إمتصاص كتلة المادة الغذائية نفسها للمواد الغريبة كالسموم مما يؤدى لخفض تركيزها الموجود، كما أن أخذ الغذاء قد ينتهى لإنفراد الصفراء فى الأمعاء وهو مايسمح بزيادة إمتصاصها مؤخرا.

الفصل الثالث

الدورة البابية والمواد الغريبة كالملوثات البيئية والسموم

الدورة البابية و السموم و الملوثات البيئية

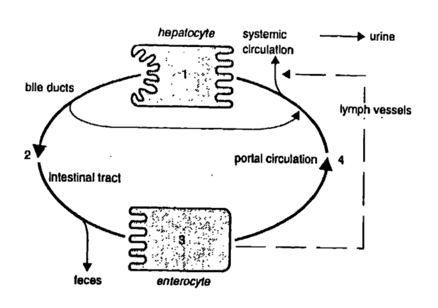
المواد التي تدخل الدورة البابية

نواتج الدورة البابية الكبدية

دور القناة المعد معوية في استبعاد المواد السامة

الدورة البابية للمواد الغريبة (Entero hepatic circulation : EHC):

تفرز الصفراء (Bile) في الأمعاء ثم ترجع منها إلى الكبد بالأوعية الوريدية وتكون النتيجة أن المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية و التي أفرزت في الصفراء ربما تنتقل مرة أخرى للكبد وهذه العملية يطلق عليها بالدورة البابية وهو ما يعنى أن المواد الداخلية المنشأ (Endogenous) والمواد الغريبة (Foreign compounds) المفرزة بالصفراء لم تغادر الجسم حقيقة. وهو ما يعطى تأثير معنوي سام للمواد الغريبة ويمكن تقسيم انتقال المواد الغريبة بالدورة إلى أربعة مراحل كما بالشكل رقم (٢-٤) التالي:



شكل رقم (٢-٤) :المراحل المختلفة لكون أى مركب كمادة فى الدورة البابية.

١-انتقاله من الدم للصفراء (Transport from blood to bile):

تفرز مباشرة في الصفراء المواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية ذات الوزن الجزيئي الزائد عن ٣٥٠ والتي لها صفات قطبية . وتنتقل المواد الأخرى فتنتقل في الصفراء بآليات نقل متخصصة مثل الارتباط مع البيلروبين(B ililrubin) وانتقال المكونات من الدم إلى الصفراء يحتاج لامتصاصها بخلايا الكبد خلال الغشاء الأسني (Sinusoidal) ويتبع بنقلها خلويا وتحولها حيويا (Bio-transformation) وفي النهاية تنقل لقناة الصفراء .

٢-مرورها من الصفراء للأمعاء (Passage from bile to stomach) :

والمواد التي انتقلت خلال القناة الغشائية (Canalicular membrane) تدخل لقنيات الصفراء فمساحات هذة القنيات ومساحات ما بين خلايا الكبد المتجاورة تغطي بخملات دقيقة (ميكرو) تسمح بكل من الإفراز وإعادة الامتصاص.ففي أغلب الأنواع فإن نصف الحجم الكلى للصفراء يفرز مباشرة في الإثني عشر (Duodenum) بينما نصف الحجم الآخر يجمع في كيس الصفراء (Gall bladder) وهذا يعنى أن المواد الغريبة يمكن وأن تصل لتركيزات عالية في كيس الصفراء وهذه الكميات الكبيرة يمكن وأن تنفرد فجأة خلال الأمعاء فتحركهم تجاه الشرج وربما تتفاعل المواد الغريبة وربما ترتبط مع مكونات غذائية غير قابلة للامتصاص كاأرتباط الألياف الغير مهضومة بأملاح الصفراء.

أما تتداخل هذه المواد مع الكائنات الحية الدقيقة المعوية (Intestinal microflora) وهو أمر ضروري لمختلف المواد الكيماوية في الدورة البابية.والتأثير المسهل (Laxative) و المنبة لعملية التبرز (Defecation) لمادة الفينول فيثالين عند تعاطيها بالفم فإنها تمتص أولا من الأمعاء الدقيقة ثم تفرز في المرارة مقترنة (Cong. glucuronide) وقطبيتها تجعلها قادرة للانتقال إلى القولون حيث تكون الكائنات الدقيقة مسئولة عن هدمها وينفرد ناتج الهدم النشط (داي فينول)

و ربما يؤثر التحول الحيوي على الامتصاص والإخراج للملوثات

البيئية و السموم .

ويفترض أن التحليل المائي للمكونات الليبوفيلية يقود لامتصاص أسـرع وهو ما يوضح حالة كلورامفينكول (Chloramphenicol) و كذلك مركب (DES) ومركب (LSD).

كذلك فالتحول الحيوى بالكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء يلعـب أيضـا دوره في التأثير على سمية المواد الكيمائية خلال الدورة البابية ، فالأمينـات الاريلية (Aryl amines) تتكون من الممثـلات المراريـة (Biliary metabolites) للمضادات الحيوية مثل كلورامفينيكول ببكتريا النيترو المختزلة و بالتالي يعـد امتصاصـها ولـهذا يعتقـد أنـها مـواد لـها تـأثير الغدة الدرقيـة (Goitrogenic effect) خاصة بالفئران ..والممثـلات المراريـة يمكـن إعـادة امتصاصها في أجزاء مختلفة من القناة المعوية. فالمكونات التي لا تحتاج إلى تحول حيوي أولى ميكروبي عادة ما يعاد امتصاصها فـي الأمعـاء الدقيقـة .وامتصاص المكونات المقترنة مع أحماض الجليكورونيـك تسـهل التحلـل الميكروبـي و التـي توحـي بـأن المكـان الأولـى لإعادة امتصاصها يكون في الأمعاء الدقيقة ولكن يعاد امتصاصها في الأمعاء الغليظة عقب كسر أولى مبدئي في الجليكورونيد .

٣- النقل بالدم (Transport by blood) :

وعندما ترجع المواد و التي أعيد امتصاصها إلى الكبد ربما تدخـل فـي تحولات حيوية متقدمة آن تدخل في الدورة الجهازية. والممثـلات المتكونـة عقب إعادة الامتصاص تفرز في المرارة أو تمر لبناء الدم .

وهناك احتمال آخر هو أن بعض المواد لا تعود مرة أخرى للدورة البابيـة ولكن تدخل في الدورة الدموية مباشرة خاصة عندما تمتص بالأوعية اللمفيـة للقناة المعد معوية . وثبات المواد الكيماوية في الدورة البابية يمكـن تقديـره بالمعدل الذى عنده تنفصل من الدورة البابية وعليه فهناك مساران لأي مـادة غريبة لكي تترك الدورة البابية وهما :

الإفراز في البرازأو في البول و يمكن ملاحظة للـ (DES و LFD) كما في الفئران وكذلك الحال في مركب (Indomethacin) مع الكلاب.وفى الإنسان فإن الأستيروجين (Esterogens) تفرز أوليا في البول ومعدل الإخراج في البراز (Fecal excretion) فيتحدد بدرجة إعادة الامتصاص وهذا الرجوع (Inturn) يتأثر بالخاصة الليبوفيلية للمادة والتمثيل (التحول الحيوي) و الذى ربما يزيد أو يقلل من ليبوفيليتها والفقد في المادة من الدورة البابية إلى البول (Urine) يعتمد على سعة الاستخلاص الكبدى (Liver extraction capacity) .

أمثلة للمواد التي تتدخل الدورة البابية :

مواد داخلية المنشأ (Endogenous substances) :

من المواد داخلية المنشأ و التي تدخل الدورة البابية أملاح المرارة و التي تمت دراستها بكثافة كذلك البيلروبين وهرمونات الاستيرويد (S teroid) مثل ألدوستيرون أستراديول و بروجيستيرون و التستوستيرون.

عقاقير وإضافات الأغذية (Drugs & food additives) :

كثير العقاقير ذات النشاط الفارماكولوجى المتنوع وذات وزن جزيئى يزيد عن ٢٠٠ تفرز فى المرارة كالجليكورونيدات و التي تعنى بأن إعادة امتصاصها و دخولها في الدورة البابية تقدر أوليا بواسطة التحليل الجليكيورونيدي في الأمعاء الغليظة وكمثال لهذه المواد ديازيبام (Diazepam) والتستوستيترون الأسبيرونولاكتون(Spironolactone) .

٣- المبيدات (Pesticides) :

تلعب أيضا الدورة البابية دور هام مـــع المبيـــدات خاصـــة التابعـــة لمجموعة أسترات الكرباماات (Carbamate esters) . ففي الفئران فـــإن مركـــب ددت (DDT) والمبيدات الحشرية العضوية الكلورونية تـــم عزلـــها عقـــب دخولها الدورة البابية أولا فى البراز (Feces) .كذلـــك يدخـــل مركـــب بنتـــا كلورفينول (PCB) والمستخدم بنطاق واسع كمبيد فطرى على مستوى العـــالم لوقاية وحماية الأخشاب ، فى الدورة البابية بالقرود (Rhesus) فخلال الأســبوع الأول عقب تعاطى الجرعة بالفم وجد أن حوالـــى ٩٠% منـــها يفـــرز فـــي الصفراء بنيما ٣% تفصل فى البراز . أما مركب هكســـا كلـــورو – ٣,١ – بيودايين والمستخدم في (yards V ine) و كنتـــائج ثـــانوي للـــهيدروكربونات المكلورة و التي تنفرد (Excreted) أوليا في الصفراء.

توابع الدورة الكبدية البابية:

يمكن وأن يكون للدورة البابيـــة الكبديـــة تـــأثير علـــى اســـتبعاد (Elimination) وتوزيع و تمثيل (التحول الحيوي) و كذلك الإتاحة الحيويـــة للمواد الغريبة (B ioavailability) فهى تمت لوجود المادة في الجســم بواســطه نقص الإخراج البرازي . بينما المادة التي تدخل الدورة البابية يمكنها أيضـــا الدخول فى الدورة الدموية الجهازية وهذا له نصف فترحياة (10.5) أطـول فى البلازما. ودخول أى مادة متعاطاة بالفم خلال الدورة البابيـــة تنتـــج فـــى الاستبعاد القبل جهازى مؤديا لخفض الإتاحة لهذه المادة وهو ما يعزي للـــدور الكبيرالذي تلعبة الدورة البابية فى نقص التركيزات المؤثرة للعقار أو المـــادة السامة الداخلة للجسم بالمسار الفمى.

وربما تؤثر الدورة البابية بمعنوية على السمية للمواد السامة والملوثـــات البيئية وهومايقدر أساسا بواسطه الموضع (Site) و الذي عنده تظهر المـــواد الغريبة تأثيرها سواء أكان داخل أو خارج الدورة الكبدية البابيـــة. وتأثيرهـــا على سمية المادة و الذي يعتمد على الموضع المستهدف يكون فـــي زيـــادة النشاط البيولوجى خلال انتقال الجزيئي السام لمكان التأثير.

و يفرز البنسيلين (Penicillin) في الصفراء ، حتى أن الدورة البابية الكبدية تكون قادرة عليهم وتكون أكثر فاعلية فى علاج إصابات القناة الصفراوية.

ونظريا فإن الدورة البابية الكبدية تزيد خطورة التأثيرات السامة في الكبد والأمعاء طالما تمد بتركيزات عالية من المادة ، فإذا كانت الدورة البابية تأخذ المادة السامة خلال الدورة الجهازية ، فإن التأثير سيمتد و يعتقد أن للدورة دور هام في صيانة التأثيرات المانعة للحمل للمركبات الأستروويدية (Contra ceptive) و التي ربما يحدث هبوط في تأثيرها عند إستخدام المضادات الحيوية . وفى نفس الوقت يعزى للنقص الناتج فى الدورة البابية للأستروويدات المانعة للحمل، فقد أظهرت التجارب على القرود (Rhesas) أن تعاطى مادة ريفامبيسين (Rifampicin) تزيد الأفرازات البرازية لمركب إيثينو ديول داى أسيتات (Ethyno diol di acetate) وتقل فترة نصف الحياة في البلازما من ٤٤ساعة الي ٢٤ساعة .

دور القناة المعد معوية في استبعاد المواد السامة :

تلعب القناة المعد معوية دورا هاما في التخلص من المواد الغريبة بصفة عامة ومن الملوثات البيئية والسموم بصفة خاصة وهو ما يعتمد في المقام الأول علي طبيعة التركيب الكيميائي و البنائي لجزيئات هذة المواد وبالتالي درجة قطبيتها وهو ما سيتضح من المناقشة التالية :

١-إخراج الفضلات البرازية للمواد الغريبة (Fecal excretion) :

يكون الإفراز البرازي للمواد الغريبة عبارة عن عمليات معقدة لم يتم فهمها كلية حتى الآن فمسار استبعاد المواد الغريبة تلقى انتباه قليل. فالبراز (Feces) يعتبر كمتبقيات أو مخلفات للطعام الذي يمتص وحديثا تغير هذا الرأي كثيرا نتيجة تحسن وتطور طرق التحليل . فعند فحص العصارة الصبغية [(Meconium) وهي اللون الأخضر أو البني أو الأسود اللزج والموجود في أمعاء الجنين الذي لم يولد (Unborn fetus) وتخرج بعد الولادة] وكذلك الفضلات المخرجة خلال فترات الجوع تظهر وبوضوح المصادر داخلية المنشأ و المؤثرة على تكوين الفضلات (Feces).

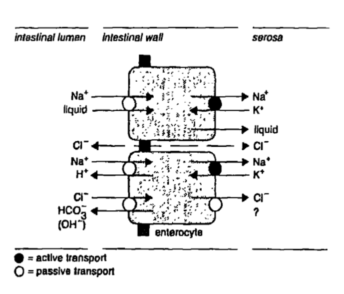
والمواد الغذائية المختلفة والمواد الغريبة الموجودة معها في الغذاء كالملوثات البيئية والسموم لا تمتص وتمر فقط خلال القناة المعد معوية : فأغلب الكيماويات تظهر بعض درجات الليبوفيلية و التي تتضمن مقدرتها على تخلل الأغشية الخلوية و الاستثناءات من هذه القاعدة هي الجزئيات الكبيرة وفى بعض الحالات الخاصة بعض الأملاح والمواد العضوية ضعيفة الحامضية والقواعد. أما الجزئيات الصغيرة والمواد العالية الليبوفيلية طالما أنها مستعدة للامتصاص وعلية فإن المواد ذات الامتصاص القليل جدا تبقى في الفضلات.

وفى حالة إخراج الفضلات فإن المساهمة (Contribution) الأكثر وضوحا يكون من الجزء الغير ممتص من المواد المخرجة في الصفراء. وأغلب المواد الغريبة خاصة الأقل ليبوفيلية أو المواد ذات الوزن الجزيئي العالي التي تفرز في الصفراء تكون قد دخلت في تفاعلات التمثيل من النوع الأول أو الثاني في الكبد .

و تعد الأمعاء هي المسار الرئيسي لاستبعاد العديد من المواد الليبوفيلية وأكثر من ذلك المسار البولي (Urinary route) وأفترض ان إخراج المواد الغريبة في الفضلات (البراز) يأخذ مكانة في المرارة (Bile) إلا أن الدراسات أظهرت أن مصادر أخرى تكون أيضا متضمنة ، شكل رقم (٢-٤) ، فمركب تترا كلورو فينيل و مركب كلورو بنزين و الديلدرين تخرج في الفضلات حتى عندما تكون قنوات الصفراء مربوطة (Ligated) فالمواد الليبيدية الذائبة (Lipid soluble substances) تصل إلى تجويف الأمعاء مع الليبيدات داخلية المنشأ ، وهنا يكون هناك آليتان مسئولتان عن ذلك : إخراج الليبيدات بالمخاط المعوي و التقشر الخارجي للخلايا المعوية (Exfoliation).

وتعد المواد الغريبة و المتحولة حيويا فقط هي الهامة من حيث تأثير إستبعادها وهناك معلومات أكثر متاحة تتضمن تأثير الكائنات الحية الدقيقة المعوية (الفلورا) على إخراج الفضلات المواد الغريبة حيث تحتوى الفضلات على فضلات بكتيرية تصل الي ٣٠-٤٠% من المادة الجافة . وأغلب هذه البكتريا متأصلة (مرباة) في الأمعاء الغليظة.أما المواد الموجودة في الجزء الغير ممتص لجرعة فميه أخرجت المرارة (Bile) أو المخرجة خلال جدر الأمعاء يمكن أخذها بهذه البكتريا.

وجزء كبير من المواد الغريبة المخرجة مع طريق البراز تكون موجودة في البكتريا المستبعدة . ومن وجهة النظر الأخرى فإن بعض جزيئات المواد يمكنها أن تبقي بفضلات البكتريا أكثر من أن تفرز أو تخرج معهم وهذا يحدث أوليا في الأمعاء عندما تبقي الكائنات الحية والمكونات لمدة ٢٤ ساعة.



شكل رقم (٢-٤):رسم تخطيطي يمثل طريقة افراز المواد الغريبة بالأمعاء، المساحة السوداء تمثل النقل النشط والمساحة الفاتحة تمثل الانتشار الميسر

الفصل الثالث

العوامل المؤثرة علي أخراج فضلات المواد الغريبة كالملوثات والسموم

أولا :عوامل خارجية :

أ- نوع النقل

ب- تدرج التركيز

ج-اجتياز او عبور المكونات المعوية

د- كمية وتركيب الفضلات

ه-الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء

و-العمر

ثانيا :عوامل خارجية :

أ-طريقة التعاطي

ب-الذوبان الليبيدى/ الماء

ج-الكتلة الجزيئية

د-العقاقير والعلاج

ه-البيئة الغذائية

العوامل المؤثرة على إخراج فضلات المواد الغريبة فى الصفراء

١ - العوامل الداخلية :Intrinsic factors

يتضمن إخراج المواد سواء بالعمليات النشطة أو السلبية السوائل المتحركة في اتجاه معاكس لإتجاة امتصاصها أو إعـــادة امتصاصـــها وكــلا عمليتـــي الامتصاص والإخراج تحتاج للمرور خلال حاجز أو أكثر و التي عـــادة مـــا تكون أغشية حيث تمت دراسة طبيعة ودور هذه الحواجز بالتفصيل وعلاقتها بالامتصاص وعلى أي الأمرين سواء أمتصت أو أخرجت فإن الســـائد هـــو تقديرها بواسطة تتدرج التركيز ، ويعد الموضع أو المكان الخاص في الأمعاء وعدد من العوامل الداخلية الأخرى هو اتحاد هذه العوامل و التي تقدر التدفـق الصافي في اتجاه خاص ، جدول رقم (٢-٢) شكل رقم (٢-٥) :

جدول رقم (٢-٢) :العوامل المؤثرة على إخراج الفضلات للمواد السامة

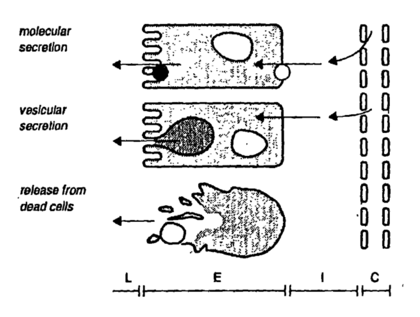
عوامل داخلية Intrinsic	عوامل خارجية Extrinsic
١- طريق النقل	طريق التعاطي
٢- التدرج في التركيز	الجرعة والتجهيز
٣- النقل المعوي(Intestinal transit)	الذوبان في الكمية / الماء
٤- مكان الإخراج	الوزن الجزيئي
٥- كمية وتركيب العضلات	لوغاريتم ثابت التأين (p Ka)
٦- الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء	العلاج (بالعقاقير)
٧- العمر	البيئة الغذائية (.Diet)
٨- المرض	

أ-نوع النقل (Transport type) :

تنتقل معظم المواد خلال الأغشية أو الحواجز الأخرى بواسطة الانتقـال النشط وهى أهم آلية لاستبعاد المواد التى لم تفرز في الصفراء. و الانتشـــار السلبي له أيضا أهمية عظمى عن الإخراج المعوي النشط إذا ما كانت ســـعة

الانتقال مشبعة . كذلك يلعب النقل بالوسطيات الحاملة(Carrier intermediate) دور رئيسي في إخراج فضلات لهذه المواد الغريبة و التى تصل للجهاز المعد معوي عن طريق الصفراء.

و الإخراج النشط للعديد من المواد كذلك العديد من المواد الغريبة تأخذ مكانها في القناة المعوية وهو طريقها الرئيسي في الإخراج.



شكل رقم (٢-٥):رسم تخطيطي يمثل الطريقة و التي بها يمكن أن تفرز المواد الغريبة

ب-تتدرج التركيز(Concentration gradient) :

فهي العامل المحدد الهام في معدل الامتصاص / إخراج للمادة السامة فعلى سبيل المثال عقب التعاطي بالحقن للمادة فإن التركيز المتدرج يحث الإخراج و التعاطي بالفم يحث الامتصاص .

وحجم التوزيع عند الطبقة المصلية (S erosal layer) يكون أكبر كثيرا عن الجانب المخاطي وتكون النتيجة ضغط إخراجي عقب التعاطي الوريدي (Intravenous administration) و الذي يكون أقل كثير من نجاح الامتصاص عقب التعاطي بالفم.

جـ-اجتياز (عبور) المكونات المعوية :

يعتمد معدل الإخراج / امتصاص على صفات العبور (الاجتياز) ، فالنقل النشط عموما أسرع من الانتشار السلبي كذلك فهناك عوامل أخرى تلعب دورها فاجتياز المكونات المعوية يكون أسرع في الأمعاء الرفيعة عن الغليظة حيث مساحة مسطح سطح الأمعاء الرفيعة أكبر من مثيلة بالأمعاء الغليظة.

د-كمية وتركيب الفضلات (Quantity & composition):

تعد كمية وتركيب الفضلات عامل محدد آخر لإخراج فضلات المواد الغريبة / وحدة الزمن . وجزء من السمات الكمية هي التركيب المعوي للفضلات والمحدد لليبوفيلية المكونات المعوية.

هـ-الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء(فلورا : Intestinal flora):

تقلل أو تبطئ الكائنات الحية الدقيقة إخراج الفضلات من الملوثات و السموم عن الجسم خلال معادلة تأثيرات تفاعلات التمثيل من النوع الأول . وفى بعض الحالات الأخرى فإن نواتج تفاعل التمثيل من النوع الثاني ربما تتحلل في الأمعاء بعد امتصاصها ودخولها في الدورة البابية الكبدية ونتيجة ذلك يتأخر إفراز الفضلات.

ز-العمر (Age) :

التغيرات في إفراز الصفراء نتيجة كميات الأنزيمات المعوية في عمليات الانتقال وكذلك الكائنات الحية الدقيقة (فلورا) في القناة المعد معوية يرجع للعمر و الذي يؤثر في إخراج المواد الغريبة ، فالثدييات حديثة الولادة لها سعة إفراز حراري منخفضة للمواد الغريبة ففي الفئران فإن الإفراز المراري للمواد الغريبة يقل بتقدم العمر.

٢- العوامل الخارجية Extreinic:

أ-طريقة التعاطي (Administration rout):

المواد الغريبة ذات الإتاحة الحيوية المنخفضة و التي تخرج بطريق الكلية عند التعاطي سواء بالفم أو عن طريق الأبوين (Parental) وهى أغلبها أهميـــة. و امتصاص العديد من المعادن بالأمعاء يكون محدود وكنتيجة لذلك فإن هنـــاك اختلاف معقول في إخراج الفضلات عقب التعاطي بالفم والحقن. ومن ناحيـــة أخرى فإخراج الفضلات لا يحدد أوليا بطريق التعاطي للمواد الغريبـــة ذات الإتاحة البيولوجية العالية وهى التي تخرج أساسا بالفضلات .

ب- الذوبان الليبيدي / الماء

غالبا ما يقود الذوبان الجيد في الدهون الي الامتصاص وهنا يقـــل الإخـــراج الفضلى خاصة للمواد الغير مرتبطة في نفس الوقت فإن الذوبان الجيـــد فـــي الدهون يجعل المادة أقل مناسبة للإفراز المراري.وتخرج فقط المواد العاليـــة القطبية في المرارة عقب تحولها لمواد أقل قطبية أي أكثر ليبوفيلية في محفظة الأمعاء.

والسموم و الملوثات البيئية و التى تفرز أو تخرج خلال محفظة الأمعاء ربما لها معامل ذوبان في الليبيدات / ماء منخفض أو عالي. حيـــث تـــؤدي الكميات الكبيرة من الماء في محفظة الأمعاء الي إخراج فضـــلات المـــواد الذائبة في الماء بينما المحتوى الدهني العالي في الأمعاء يؤدى كوســـيلة (أداة Vehicle) لإخراج المواد الذائبة في الدهون سريعا.

جـ-الكتلة الجزيئية(Molecular mass) :

يقل امتصاص المواد خاصة المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية بزيادة الكتلة الجزيئية . فإخراج كميات من المواد الغير ممتصة لجرعة اخذت بالفم خلال طريق البراز تكون هامة جدا خاصة للمواد الغريبـــة ذات الكتلـــة الجزيئية العالية حيث تتبة إفرازها في الصفراء و بالتالي في الفضلات.

والدور الذى تلعبه الكتلة الجزيئية في إخراج فضلات المادة الغريبـــة و التي تفرز خلال الأمعاء مازالت غير معروفة جيدا.والكتلة الجزيئية ربما تحدد

الإفراز المعوي للمواد الغريبة المفرزة الانتشار السلبي فزيادتها ربما تقود لنقص في الإخراج المعوي و بالتالي في الإخراج الفضلي.

د-العلاج (العقاقير : Drugs) :

يقلل تعاطى المواد الليبيدية الغير ممتصة الامتصاص الليبوفيلي للمواد الغريبة وهنا يزداد إخراجها. فاضطراب الدورة البابية بالمواد السامة المتعاطية بالفم مثل الكوليستيرامين (Cholestyramine) و الذي يمكن وأن يسبب تغير طريق الإخراج من التبول الي البراز. وإخراج الملوثات البيئية و السموم الغريبة بالإخراج الفضلى ربما أيضا يتغير عقب نقص الأنزيمات الكبدية إذا ما كانت الممثلات الناتجة تخرج أولا في البراز. وأكثر من ذلك فالمعاملة على سبيل المثال مع المضادات الحيوية ربما تغير الإخراج الفضلى بالتداخل مع الكائنات الحية الدقيقة المعوية (الفلورا) .

هـ- البيئة الغذائية(Diet) :

عموما فالبيئة الغذائية الغنية في المواد الذائبة في الدهون سوف تنجح لامتصاص لمواد الليبوفيلية ، حيث أن المحتوى العالي من الدهون الغير ممتصة سوف تقود لبعض الامتصاص وزيادة الإخراج المعوي للملوثات البيئية والمواد السامة .

الفصل الخامس

التحول والتوزيع

- التحول الحيوي (التمثيل) في مخاطية الأمعاء
- المحلية والتوزيع
- التداخل بين الملوثات البيئية والسموم والكائنات الحية
- الدقيقة بالقناة المعد معوية
- الكائنات الحية الدقيقة بالقناة المعد معوية
- تمثيل الملوثات البيئية والسموم بالكائنات الحية الدقيقة بالقناة المعد معوية
- العوامل المؤثرة علي الكائنات الحية الدقيقة بالقناة المعد معوية
- البيئة الغذائية و الكائنات الحية الدقيقة و التسرطن

التحول الحيوي (التمثيلي) فـــي مخاطيـــة الأمعـــاء (Bio transformation :Metabolism)

دائما ما تتعرض الأمعاء للمواد الغريبة وعلية ليس مـــن المفــاجئ أن مخاطية الأمعاء تكون أكثر مقاومة للتلف الوظيفي و المورفولوجى الناتج عن تعرضها للمواد الغريبة الكيميائية. فالأمعاء الدقيقة لها تلامس كبير جدا مـــع المواد السامة والمواد المسرطنة. ولهذا تجعـل الأنزيمــات الميكروســومية النظام البيوكيميائي هو المسئول عن هذه المقاومة.

وبالرغم من أن الجسم يتم حمايتة ضد المواد الغريبة أوليــا بـــالتحولات الحيوية في الكبد والأمعاء كآلية دفاع حيوية له ، والشكل التالي رقــم (٢-٦) يعطى نظرة شاملة عن الطريقة والتى بها تتمكن المواد الغريبة كالسموم مـــن الدخول للدورة الدموية الجهازية من القناة المعد معوية . وعليـــة فـــالتحولات الحيوية يمكنها أخذ مكانها في خلايا الأنتروسيت (مرور اولي بالأمعاء) أو في الخلايا الكبدية (مرور أولي كبدي).

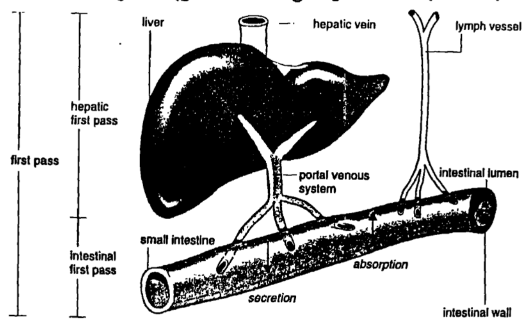
والعديد من المواد الغريبة تكون ذات طبيعة ليبوفيلية و التي تعنى إنـــها قد تمر بسهولة خلال الأغشية البيولوجية ، وكنتيجة لليبيوفيلية العالية فإنــــه من الصعب إزالتها من الجسم وهذا هو السبب في لماذا الكائنات الحية و التي لها جهاز تحول حيوي (تمثيلي) تجعل المواد الليبوفيلية أكثر ذوبانا في المـــاء وهنا يسهل إزالتها من الجسم.وكلا التحولات الحيوية تأخذ مكانها بقـــوة فـــى الكبد ومع ذلك فالخلايا الخارجة لأنسجة الكبـد (Extra hepatic tissues) أيضـــا تساهم بأهمية في التحول الحيوي .

ونظرا للدور الكبير الذي يلعبه التحول الحيوي فإن الكبـد أيضـا يعـد مصدر هام لتفاعلات الممثلات الغير مرغوبة و التى ربما تسبب تلف يستحق الاعتبار للكائن سواء في الكبد أو بمكان آخر بالجسم .

وطالما أن السمية الأختيارية لمواد الغريبة للعضو ربما تكـــون ناشـــئة أيضا بواسطة التمثيل و/ أو انهيار السمية المضطرب في الأنســـجة الكبديـــة (Extra hepatic tissues) وبمقارنتها مع مثيلاتها فإن التركيب الخلوي للأنســـجة الكبدية يكون غيرمتجانس.والموضعية والكميات النسبية من أنظمـــة التحـــول الحيوي في بعض تجمعات الخلايا في القناة المعد معوية ربما تنتج أضـــــرار (Lesions) سمية اختيارية .

وفى العديد من الأنواع تمت دراسة أنزيمات تمثيل مختلفة موجودة فـــي الأمعاء الدقيقة خاصة المواد المرتبطة مع حمض الجليكورونيك فالسـلطات و التى أظهرت دخولها في التمثيـــل بالمســـار الأول (First phass metabolism) بطلائية الأمعاء ومن أمثلتها: المورفيـــن (Morphine) و أيـــزو بروتـــيرينول (Isoproterenol) و ايثينيل استراديول (Ethinyl stradiol).

ويجب التنويه هنا بأن مكونات ونشاط أنظمة الأنزيمات المؤكســـدة فـــي طلائية الأمعاء تظهر أقل بدرجة معقولة ومع ذلك فهناك دلائل بأن مكونـــات البيئات الغذائية المختلفة قادرة على حث أنظمة الأنزيمات المؤكسدة.



شكل رقم (٢-٦) : الدورة القبل جهازية (presystemic) : المآل المحتمل للمواد الغريبة عقب التعاطى بالفم.

المحلية والتوزيع (Localization & distribution) :

تحتوى الخلايا الطلائية لمخاطية الأمعاء على إنزيمات تمثيل مختلفة وأغلب هذه الأنزيمات متمركزة في خلايا الشبكة الطلائية الأندوبلازمية. وتوزيع هذه الأنزيمات في الأمعاء الرفيعة أظهر أن لها نشاط عالي في الجزء القريب (Proximal part) من الأمعاء الرفيعة وهذا النشاط يقل تدريجيا في الأجزاء البعيدة (Distal part) منها. وهناك إستثناء

لهذا وهو أنزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ فتوزيعه مختلف بطول الأمعاء الرفيعة كذلك أيضا توزيع الخملات في المكان حيث الخلايا بأعلى القمة (Cells at the tips) تظهر نشاط السيتوكروم ب- ٤٥٠ بدرجة مضاعفة أكبر من خلايا الأخاديد (Crypt cells) بمدي يتراوح بين ٦-١٠ ضعف . والتركيبات المتصلة في الشبكة الأندوبلازمية الناعمة (SER) همـا انزيمـي (UDP-glncuronyl transferase) و المونوأكسيجينيز (والمتضمن ب- ٤٥٠) و الإيبوكسيد هيدروليز.

كذلك تحتوى ميتوكوندريا و سيتوبلازم خلايا الأنتروسيت على أنزيمات تمثيل وأهم إنزيمات الميتوكوندريا بخلايا القناة المعد معوية هو أنزيم مونو أمين أكسيديز (Mono Amine Oxidase: MAO) ويبلغ تركيزة ٣/٢ تركيز السيتوبلازم ب- ٤٥٠ بالقناة المعد معوية ، وكما سبق الإشارة فأنزيم الكحول ديهيدروجينيز(Alcohol dehydrogenase) والأستيريزات المختلفة مثل :

أنزيم بيتا-جليكورونيديز (B-Glucuronidase)

أنزيم السلفاتيز (Sulfatases)

قادرة على كسر مختلف المركبات لمكوناتها الأصلية .

وأكثر من ذلك فسيتوبلازم خلايا الأنتروسيت يحتوى على أنزيمات مختلفة تشمل أنزيم : سلفو ترانس فيريز(Sulfo transferase) و أنزيم : أسيتيل ترانس فيريز (Acetyl transferase) و أنزيم كب - مثيل ترانس فيريز(S-methyl transferase) و أنزيم : فينيل ترانس فيريز(Phenyl trans ferase)

و أنزيم :جلوتاثيون -كب - ترانس فـيريز(Glutathion -S - transferase) و كذلك الأنزيمات التى تحلل مقترنات الجليسين (Glycine congugates) .

ومن الأهمية بمكان هنا في هذا الصـــدد التنويـــة بوجـــود اختلافـــات معنوية معقولة في درجة نشاطها بين الأنواع ،جدول رقـــم (٣) و الـــذى يعطى بعض الأمثلة علي ذلك .

وغالبا ما تدخل المواد في أكثر من تفاعل تمثيلي تلقائيا ولهذا ربما تدخل المادة في تفاعل تمثيلي من النوع الأولI متبوع بتفاعل تمثيلـــي مـــن النـــوع الثاني بالرغم من أنه يحدث العكس الأمعاء هو ما (تفاعل تمثيلي من النوع الثاني متبوع بتفاعل من النوع الأول) .

أما تفاعلات نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطـــة (Mixed Function MFO Oxidase:) في الأمعاء فيعتقد فسيولوجيا أنها أقـــل أهميـــة عـــن تفـــاعلات الجليكورونيدة (Glucuronidation) .

جدول رقم (٢-٣) :اختلاف الأنواع في النشاط التمثيلي للأنزيمات

الميكروسوماتية بالأمعاء ووجود السيتوكروم ب- ٤٥٠

النوع	النشاط الأنزيمي بالأمعاء بالنسبة لوجودها بالكبد				
	إيثيل مورفين -ن- ديميثيليز	بيفينيل هيدروكسيلز	أنيلين هيدروكسيلز	سيتوكروم ج -المختزل	سيتوكروم ب-٤٥٠
أرانب	١٨,٦	١٤,١	٢٠,٤	٧٥,٧	٣٤,٦
خنزير غينيا	٢٣,٣	١٦,٤	١٦;٨	٧٨,٧	١٢,٤
الفأر(rat)	لم يتبع	٩,٣	لم يتبع	٤٢,٠	لم يتبع
الفأر(mouse)	لم يتبع	٩٠	لم يتبع	٧٩,٦	٤,٠
هامستر (hamster)	لم يتبع	٦,٨	لم يتبع	٦٠,٧	١٣,٠

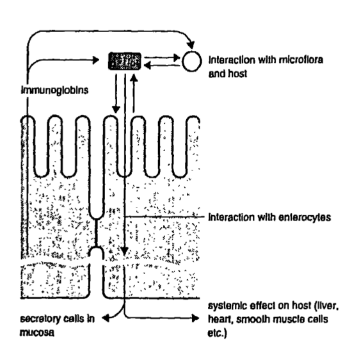
أما من وجهة النظر التوكسيكولوجية فإن تفاعلات نظـــام الأكســدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO) تكون هامة لأنها ربما تعطى أغلبها المواد المتفاعلة النشطة أو الوسطيات.

التداخل بين المواد الغريبة والكائنات الحية الدقيقة بالقناة المعد معوية :

تحتوى القناة المعد معوية على العديد من البكتريا ذات النشاط التمثيلـــي العالي و التي تجعل أهمية لمساهمتها في تمثيل المواد المهضومة . والتمثيـل بالكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء (فلورا الأمعاء) يلعب دور هام في تـــأثير و حركية (كينيتيكية : Kinitics) المواد الغريبة بالجسم (Xcnobiotics) خاصـــة الملوثات البيئية ومتبقيات المبيدات .

كما تؤثر البكتريا على انفراد المواد داخلية المنشأ في محفظة الأمعـاء ، فالكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء تنتج مواد تتخلل العائل خلال الغشاء المخاطي وهنا تعطى تأثيرها الجهازي ، شكل رقم (٢-٧) وليس من المفـــاجيء أن الفلورا تساهم في مورفولوجية ووظيفة القناة المعد معويـــة فالبكتريـــا الغـــير هوائية تكون مختلفة في الدراسة ولكن من وجهة النظر التوكسيكولوجية فـــإن تمثيلها الحيوي للمواد الغريبة مثل مركب الميرتس (Merits)

أعطي أعظم إنتباه. وهناك اختلاف بين التمثيل للملوثات البيئية والسموم فـــي الكبد ومثيلها في فلورا الأمعـــاء. فالســيتوكروم ب- ٤٥٠ والــذي يتوســط تفاعلات الأكسدة الوسيطة والتي تحتاج الي الأكسيجين ومع ذلك فالبكتريـــا تكون بالتحديد (Strictly) غير هوائية.



شكل رقم (٢٤) :رسم تخطيطي للطريقة و التى بها يتم التداخل بين المـــواد الغريبة و فلورا الأمعاء والمؤدية لتأثيرات على العائل (حيث تتفرد الجلوبيولينات المناعية من خلايا الأنتروسيت المؤثـــرة على البكتريـــا ، ويمكـــن للبكتريـــا أنتـــاج مـــواد تمتـــص بالأنتروسيت).

الكائنات الحية الدقيقة بالقناة (الفلورا المعويـــة: Gastrointestinal Micro flora):

لا يوجد جزء من القناة المعد معوية خالي من البكتريا (معقم) فعلى سـبيل المثال يعيش في الفم بالشخص السليم 10^{10} بكتريا و التي تغسـل باسـتمرار

وتذهب للمعدة. كذلك عادة ما يحتوى الغذاء والماء والمحاصيل الغذائية على أعداد كبيرة من البكتريا.وطبيعيا فإن المريىء والمعدة لا تحتوى على بكتريا لوجود حمض الهيدروكلوريك في العصارة المعدية

و تعد البكتريا الهوائية الوحيدة الموجودة بأمعاء الإنسان هي من النوع بسيدوموناس (Pseudomonas) أما البكتريا الغير هوائية مثل إيشيريشيا كولاي (E coli) و (Proteus mirabilis) فتعد أكثر شيوعا ، أما البكتريا (Pacteroides fragitis) تكون أكثر شيوعا بالرجل.

كذلك يحتوى الفم والأمعاء و البراز أيضا على إعداد كبيرة من (Peptastrepto cocci، Peptococci) . ويعد اللعاب هو المصدر الرئيسي للبكتريا الداخلة للقناة المعوية بينما الغذاء هو مصدر هام آخر .و في الأثنى عشر واللفائفي القريب تزداد الفلورا بجانب أنواع لا هوائية مختلفة.

أما اللفائفي فيحتوى على كلا من البكتريا الهوائية والغير هوائية بينما الأمعاء الغليظة فتحتوى على البكتريا الغير هوائية فقط.وبعض البكتريا المعوية تعيش في تقارب كبير مع خلايا المخاط بالعائل.

واضطراب الاتزان البكتيري ربما يسبب تأثيرات جانبية خطرة. فالنمو الذاتي للبكتريا في الأمعاء الدقيقة ربما يقود لنقص إتاحة فيتامين ب١٢. حيث تستخدم البكتريا هنا الفيتامين وتحوله إلى صورة غير نشطة تتنافس مع الصورة النشطة.

تمثيل السموم و الملوثات البيئية بالكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء:

تنتج بكتيريا الأمعاء أنزيمات الجليكوزيديز الرئيسية التالية :

- أنزيم : بيتا-جليكوزيديز (B-glucosidase)
- أنزيم : بيتا-جالاكتوزيديز (B- galactosidase)
- أنزيم : بيتا-جليكورونيديز (B-glucuronidase)

وله بعض التوابع في العلاج الكيماوي فبعض المواد العلاجية مثل كلور مفينكول تتعاطى في صورتها الجليكورونيدية (Glucuronided) ثم تمر و لأسفل خلال القناة المعد معوية بدون تغير حتي تصل إلى الأمعاء الغليظة حيث تتحلل بالبكتريا المعوية الي الصورة النشطة المضادة حيويا. وفى بعض الحالات فإن أنزيم : بيتا-جليكيورونيديز الكبدي (B-glucuronidase) له تأثيره العظيم على الدورة البابية.

والتغيرات في ايكولوجية البكتريا المعوية تكون نتيجة للعلاج المضاد للميكروبات و الذي يقود أيضا لتغيرات في التمثيل للمواد الغريبة الأخرى بالجسم ، فتعاطى المضاد : أمبيسلين يؤدي لزيادة إخراج فضلات الأستيروجين المرتبط (Conj. Estrogens) وهذه الزيادة نتيجة نقص التمثيل البكتيري. ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد التنوية بأن تعاطى المضادات الحيوية يكون له نفس الأثر على تمثيل هرمون البروجيستيرون (P rogesterone) .

واختزال مجموعات النيترو في الأمعاء يكون في الغالب نتيجة النشاط الميكروبي مثل اختزال مركبات النيترو غير متجانسة الحلقة (H eterocyclic nitro compounds) مثل مركب ميترونيدازول (Metronidazole) . والبكتريا المعوية قادرة أيضا علي اختزال الصبغات المحتوية على النيتروجين إلى أمينات عطرية ذات تأثير مطفر (M utagenic) .

العوامل المؤثرة على الكائنات الحية الدقيقة المعوية (فلورا الأمعاء):

يعتمد التأثير الناجم عن مختلف المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية المتناولة مع الغذاء أو الماء أو لوجودها ملوثة لمكونات النظام البيئي يعتمد علي تداخلها مع البكتريا المعوية . فعادات التغذية (Diedry habits) تحدد أو تقدر بالزيادة الكبيرة في تركيب الكائنات الحية الدقيقة بالقناة المعد معوية ، ذلك بالإضافة الي تأثير المضادات الحيوية على الكائنات الحية الدقيقة و التي لا يمكن أن تكون تحت القياس (Under stimate).

البيئة الغذائية والكائنات الحية الدقيقة والتسرطن (Carcinogenesis)

هناك مساهمة متوقعة بين وسطيات البكتريا (B..mediators) والسرطان في القولون فالكائنات الحية الدقيقة الموجودة في القولون قادرة على تحويل الصورة الغير نشطة للبادئات سرطانية (Pro carcinogens) إلي مواد مطفرة (Mutagenic) .وخطورة تطور سرطان القولون تكون عالية في المجموعات مع نوعية التغذية الغربية (Western dietary pattern) فنمط أي بيئة غذائية ذات محتوى لحومى (meat) عالي يبدو أنها تزيد من نشاط أنزيم : بيتا- جليكورونيديز (B- glucuronidase) في فضلات البكتريا ، حيث أظهرت الدراسة أن تثبيط أنزيم : بيتا- جليكيورونيديز يقلل من جهد التسرطن (Carcinogenic potential) فالبيئة الغذائية الغنية في مستوي الدهون يعتقد أنها قادرة على تغيير الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء حتى أن المواد المسرطنة تنشط بسرعة كبيرة.

أما المحتوى الدهني العالي في البيئة الغذائية فتزيد إفراز الصفراء في الأمعاء كذلك تخليق الصفراء . وتحول بعض أحماض الصفراء (حمض دي أكسي كوليك) يولد جهد تسرطن للمواد . وتنتج مادة فيكابنتاين (Fecapentaenes) وهي مادة هيدروكربونية عديدة غير مشبعة (-Poly unsaturated) بالعديد من البكتريا المعوية ولها صفات مطفرة (Mutagenic) كذلك النيترات (Nitrates) والموجودة بتركيزات عالية في البيئة الغذائية تتحول تحت ظروف خاصة إلى نيتروز أمين مسرطن . كذلك ثبت أن اختزال مشتقات الآزو(Azo drivatives) والمستخدمة كإضافات أغذية لها جهد مسرطن عالي.

الباب الثالث

الملوثات البيئية والسموم المؤثرة معديا
(السموم المعدية)

الفصل الأول

السموم الزرنيخية :

١- السموم الزرنيخية ثلاثية التكافؤ
٢- السموم الزرنيخية خماسية التكافؤ
٣- أعراض السمية في الثدييات و الإنسان :
  أ - أعراض السمية الحادة
  ب- أعراض السمية الحادة المزمنة
٤- الأعراض الهستولوجية
٥- طريقة فعلها السام

السموم الزرنيخية : Arsenical Poisons

أستخدمت كثير من المركبات الزرنيخية الغير عضوية فى عمليات المكافحة ولفترة طويلة من الزمن مثل هيدريت الزرنيخ (غاز الأرسين) و زرنيخات الرصاص ، والذى أنتشر استخدامه وبنطاق واسع وحتى الستينات كسموم تؤثر على الآفات تأثيرا معديا بروتوبلازميا (Protoplasmic) حيث ترسب البروتين كما أنها تتحد مع مجاميع السلفهيدريل (S-H) بالأنزيمات وتثبيطها.

وتوجد مركبات الزرنيخ فى صورة تكافئين :

١-السموم الزرنيخية ثلاثية التكافؤ(Trivalent) :

ومصدرها ثالث أكسيد الزرنيخ (أكسيد الزرنيخوز : الزرنيخ الابيض Arsenious trioxide: Aresenious oxide) . ويحتوى على ٧٥% تقريبا زرنيج و تتسامى على درجة ١٢٠-١٥٠م . و محاليله المخففة كلما كانت حامضية كلما كانت ذات أثر سام أكبر. و بذوبانه فى الماء يتكون حمض الزرنيخور (Arsenious acid) و أملاحه تسمى بالزرنيخيتات (Arsenites) ، و هى أكثر ذوبانا فى الماء و بالتالى أكثر سمية و خطرا حيث ترتبط درجة سميتها (فاعليتها البيولوجية) طرديا مع معدل معدل ذوبانها فى الماء و عليه فالعوامل المحددة لدرجة ذوبانها فى الماء هى نفسها العوامل المحددة لدرجة سميتها ومن الحمض تشتق أملاح الحمض المناظرة :

$$As_2O_3 \xrightarrow{H_2O} H_3AsO_3 \xrightarrow{Na} Na_3AsO_3$$

ثالث اكسيد الزرنيخ — حمض أورثو زرنيخوز — أورثو زنخيت الصوديوم

وعند نزع جزيئى ماء من جزئيى حمض أورثوزنيخوز يتكون حمض ميتا زرنيخوز (m-arsenious acid) ومنه تشتق أملاح الحمض المناظرة :

$$H_3AsO_3 \xrightarrow{-H_2O} H_4As_2O_2 \xrightarrow{Na} Na_4As_2O_2$$

حمض ميتا زرنيخوز — ميتا زرنيخور الصوديوم

أما عند نزع جزئيى ماء من جزئين من الحمض يتكون حمـــض بيروززرنيخوز (Pyroarsenious acid) ومنه يشتق ملح الحمض المناظر :

$$2\,H_3AsO_3 \xrightarrow{-H_2O} H_4As_2O_4 \xrightarrow{Na} Na_4As_2O_5$$

حمض بيرو زنيخور — بيرو زرنيخيت الصوديوم

و يلاحظ أن الأملاح السابقة للأحماض الثلاثة :

أ- شديدة السمية لشدة ذوبانها العالي في الماء و لهذا تســتخدم كســموم حشرية (Herbicides) حيث تعزى السمية و كما سبق لانفراد حمـــض الزرنيخور بعد ذوبانها في الماء . و تكون آلية قتلها بترسب بروتيـــن البروتوبلازم الخلوى كذلك الاتحاد مع مجـــاميع الســلفهيدريل (-SH) خاصة بالأنزيمات و تثبيتطها .

ب- تثبط أنزيمات التنفس وتحول السكريات لمواد غير كربوهيدراتية .

جـ- تثبط الانقسام الميتوزى .

د- تستخدم محاليلها كسموم فطريـــة (Fungicide) خاصـــة مـــع التينيـــا (Teniacide) كما تستخدم كسموم حشـــرية (Insecticide) خاصـــة مـــع السموم الطبية والبيطرية حيث يجهز منها الورق القاتل للذباب كمـــا تغمر بها حزم الحطب وتوزع بين أشجار الموالح لقتل ذبابة الفاكهـــة كما تستخدم كطعوم سامة (Poisons baits) للجراد النطاطات والحفار .

٢- **السموم الزرنيخية خماسية التكافؤ (Penta valent) :** ومصدرها خـــامس أكسيد الزرنيخ (أكسيد الزرنيخيك Arsenic Pentaoxide : Arsenic oxides) و يحتوى على ٦٥% زرنيخ و يذوب أكسيد الزرنيخيك فى الماء مكونا حمـض الزرنيخيك (Arsenic acid -O) وهو أقل ذوبانا و منه يشـــتق ملـــح الحمـــض المناظر أورثو زرنيخات الصوديوم (Sod. O- arsenate)

$$As_2O_3 + 2HNO_3 \xrightarrow{(Oxd)} As_2O_5 \xrightarrow{+H_2O} H_3AsO_4 \xrightarrow{Na} Na_2\;AsO_3$$

ثالث أكسيد الكربون — خامس أكسيد الزرنيخ — حمض أورثو-زرنيخيك — أورثو زرنيخات الصوديوم

و عنـد نزع جزئيى مـاء من حمض أورثو-زرنيخيـك يتكـون حمـض ميتازرنيخيـك (m- arsenic acid) ومنه يشتق ملـح الحمـض المناظر ميتا -زرنيخات الصوديوم (Sod. M- Arsenate) :

$$H_3 As O_4 \xrightarrow{-H_2O} H As O_3 \xrightarrow{Na} Na As O_3$$

حمض ميتا زرنيخيك — ميتا زرنيخات الصوديوم

أما عند نزع جزيئي ماء من جزئين حمض أورثوزنيخيـك يتكـون حمض بيروزنيخيك (Pyro - arsenic acid) و منه يشـتق ملـح الحمـض المناظر : بيروزرنيخات الصوديوم (Sod - pyro - arsenate) :

$$2H_3 As O4 \xrightarrow{-H_2O} H_4 As_2 O_7 \xrightarrow{Na} Na_4 As O_7$$

حمض بيرو زرنيخيك — بيرو زرنيخات الصوديوم

و يلاحظ أن أملاح الأحماض الثلاثة السـابقة (امـلاح حامضيـة أو قاعدية) أقل فى سميتها عن سابقتها لإنخفاض معدل ذوبانها فى الماء عن السابقة (وذلك لانخفاض معدل ذوبان حمض الزرنيخيك عـن حمـض الزرنيخوز) ولكن يعيبها درجة ثباتها العالى .

و مما سبق فإن سمية هذه المجموعة من المركبات تتحدد بأعتبـاران هما :

أ- **النسبة المئوية للزرنيخ الكلى بالمركب :** فكلما زادت النسبة المئويـة للزرنيخ الكلى بالمركب كلما زادت درجة سمية و ذلك بجانب التأثير السـام للكاتيون المعدنى الداخل فى تركيب الجزئيى فالفاعلية البيولوجية (السمية) هى محصلة سمية الجزء الزرنيخى + سمية الجزء الكاتيونى بالجزيئى .

ب- **النسبة المئوية للزرنيخ الذائب :** فكلما زادت نسبتها زادت درجة سـمية المركب وفى نفس الوقت يزداد الضرر على الكائنات الحية و لـهذا يضـاف اليها المصححات (Corrcetors) مثل أيدروكسيد الكالسيوم حيـث تتحـدد مـع

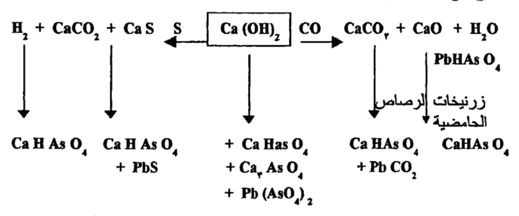
الزرنيخ الذائب (سواء حمض الزرنيخوز أو حمض الزرنيخيك تبعا لنوعية الحمض المشتق منه المركب) ويتكون زرتخيت أو زرتخيات الكالسيوم .

كذلك تزداد درجة سميتها بزيادة درجة نعومة حبيبات المركب . كما تزداد أيضا خطورتها فى المناطق الصناعية (حيث زيادة نسبة ثانى أكسيد الكربون بالجو المحيط) أو بالمناطق الساحلية (لوجود نسبة عالية من الأملاح خاصة كلوريد الصوديوم والامونيا) وهو ما يظهر أثره على سبيل المثال على المادة المصححة فى مركب زينيخات الرصاص [Lead arsenate (Primary-Plumbic)] .

فكما سبق تضاف المادة المصححة [ايدروكسيد الكالسيوم : $Ca\ (OH)_2$ Lime] كمادة مصححة للفعل السام الخطر لحمض الزرنيخيك المنفرد فتتكون مرة أخرى زرنيخات الكالسيوم من جديد و لكن ليست فى صورة مركب غروى و لكن فى صورة مخلوط من زرنيخات الكالسيوم القاعدية و هيدروكسيد الكالسيوم و هى فى الغالب ليست زرنيخات كالسيوم ثلاثية :

$$[Ca_3 (AsO_4)_2]_3 - Ca (OH)_2$$

و فى الجو السابق يتحد ثانى أكسيد الكربون الملوث للجو مع هيدروكسيد الكالسيوم و يتكون كربونات كالسيوم أو يتحد مع الكبريت الملوث للجو خاصة بمناطق تكرير البترول والمناطق الصناعية فيتكون كبريتور الكالسيوم وهنا لا تتمكن من أداء عملها:



شكل رقم(٣-١) : رسم تخطيطي يوضح دور المواد المصححة

فزيادة نسبة ثاني أكسيد الكربون بالجو كملوث بيئي يؤدى لزيـــــادة انفراد الزرنيخ الذائب فيها تبعا لقانون الاتزان الكيميائي (كذلك الحال مع الأمونيا) و في نفس الوقت تكون هيدروكسيد الكالسيوم كمصحح تحولـت إلى كربونات كالسيوم مما يؤدى لاختلاف الناتج الأخير عما مفروض ان يكون : ($CaHAsO_4$) .

ولقد لوحظ من الناحية التوكسيولوجية أن سمية سلســـلة المركبـات الزرنيخية (Arsenites) و الزرنيخـــات (Arsenates) لا ترتبــط ببســاطة بذوبانها في الماء و لكن ترتبط و بقوة بدرجة ذوبانها عنــد تركـيز أس أيون الهيدروجين (pH = 9) و هو الوسط القلوي الغالب ملاحظته فـــي أمعاء الحشرات وربما يمكن للشخص أن يتخيل الاتــزان الغـير سـهل للذوبان فأحدهما يعطى مواد لها جهد سمية لا يتحقـق حيـث ظـهر أن أغلب المواد المتعاطاه تمر خلال المعي بدون تغير فعلى سـبيل المثـال فجرعة زرنيخات الرصاص المتعاطاه لديدان الحرير أظـهرت أن ٩٥% تمر خلالـها و يبقـى ٢% بالأنسـجة المعويـة حتـى تقـذف بـالقئ (regurgitated) فى النهاية .

٣- أعراض السمية في الثدييات و الانسان :

ألم ووجع بالمعدة (Stomach pains) وتقلصـــات عنيفـة بـالمعدة (Severe convulsions) و الآم حادة و حرقة بالمريء والبطن وإسـهال (Diarrhea) و قيئ (Vomiting) و هبوط متوقع سريع (Precipitous) في ضغط الدم مـــع برودة لانخفاض درجة حرارة الجسم تقود لصدمة (Shock) و هذا الهبوط فى الضغط ناتج لحدوث توسيع (dilation) و نفاذية فى الشعيرات الدموية مع بول دموى و شحوب فى اللون.

وفى الحالات الشديدة يتأخر الموت لحوالـــى ١٤ يـوم و يكـون مسبوق بقئ و اسهال شديد (profuse diarrhea) للتأثير المباشر على القنـــاة المعوية . أما فى الحالات التحت مميتة فان (Polyneurities) ربما تظـــهر مع الم وعدم استجابة للأطراف ويرافق الأضطراب العصبـــى ضعـف جنسى وصولها للدم يؤدى لتكسير كرات الدم الحمراء

وإستنشاق الهواء الملوث بأبخرة الزرنيخ أو غبار الزرنيخ أو إحدى غازاته ووصولها للجهاز التنفسي تؤدى لتهيج الأنسجة المخاطية المبطنة للمجرى التنفسي وباستمرار ترسبها ومع زيادة المحتوى الرطوبي يؤدي لبقع بني صغيرة بالجلد خاصة بجانبى القصبة والجفون والرقبة ثم تمتد للجلد والبطن والظهر وقد تتعفن وتؤدى لأوكزيمات خاصة فى الثنيات الرطبة بالجسم .

وترسبها بالانف يؤدى لتآكل الحاجز الأنفى ويصاحب ذلك تورم سرطانى لذا تزداد الاصابة مع العمال العاملين بمصانع تصنيع هذه المركبات خاصة كثيرى العرق منهم.

أما أعراض التسمم المزمن بها فتكون فى صورة :

سيولة اللعاب (Salivation) وفقدان الشهية والقيئ وآلام حادة بالجهاز الهضمي وإسهال ، والتهاب بأغشية الانف و اللثة و عطس متواصل وتقرحات جلدية وتلونها بلون رمادى لظهور مرض (Herps) بالجلد وتشمع الكبد وتلف الشعيرات الدموية.ويترسب متبقيات الزرنيخ بأنسجة الجسم خاصة الشعر والأظافر والجلد (حيث تعد أحدى طرق اخراج الزرنيخ من الجسم بجانب البول) ، كما يفرز باللبن و هو ما يعد خطر كبير على الرضع (البشر – الحيوانات) أثناء فترة الرضاعة .

أما نقصه بالجسم فيؤدى لضعف النمو و خشونة الجلد و ضعف النشاط الجنسي ونقص حمض اليوريك وزيادة في معدل ترسب الدم (Haematocrite) و ضعف و التواء الأرجل خاصة عند نقص الأرجنين لوجود علاقة تضاد بينهما .

و يلاحظ ظهورها فى البول والبراز و أى إفرازات أخرى خلال أسبوع لخمسة أسابيع من التعرض حيث يستمر ظهورها بالبول لمدة ١٤ يوم و يستمر ظهورها بالبراز عقب التعرض و لمدة ٧٠ يوم. و تناول الكميات الصغيرة و لفترة طويلة يكسب الجسم مناعة ضد الكميات الكبيرة وهو ما يسمى باحتمال الزرنيخ (Arsenic tolerance) . كما أن تناول الجرعات الكبيرة لا يمكن التخلص منها بسرعة (بول – براز) ولكن يتم تجميعها وتراكمها (Accumulation) بالكبد و الكلى و الأنسجة

الدهنية (دهون الكبد والكلى) فتؤدى لشحوب لونها. والزيادة فى تركيزها عن سعة تجمعها و تراكمها بالدهون (دهن الكبد و الكلى) فانها تتوزع على باقى أنسجة الجسم كالعظام و الأسنان و الجلد و الشعر و الأظافر .

٤- الأعراض الهستولوجية :

- تحلل الخلايا الطلائية بالقناة الهضمية و تفتت أنويتها (فهى المسئولة عن عمليات الهضم و الامتصاص).
- تؤدى التركيزات المرتفعة منها لانفصال الخلايا الطلائية عن الغشاء القاعدى لتحلل بروتوبلازم جدر الخلايا (Plasmolysis) (ثم تمر الخلايا الطلائية داخل القناة الهضمية فتهضم تاركة الغشاء القاعدى بدون خلايا) .
- ظهور فجوات و فراغات بالسيتوبلازم وتجمع الكروماتين النووى الذى يذوب أو يتلاشى .
- انخفاض حجم الدم و المركبات النتروجينية غير البروتينية حيث تعمل خلايا الدم كمصيدة لاحاطة الجزئيات الزرنيخية فتنخفض عدد الخلايا للخمس (من ٣٠,٠٠٠ الى ٧,٠٠٠ / مل) مع تكسر جدارها.
- انقسام الخلايا بكثرة مع ظهور فراغات و تحلل الكروماتين (Chromatolysis) فتنكمش و تتحول لكتلة قابلة للصبغ .
- ظهور بقع سوداء بالخلايا الطلائية والعضلات لاتحاد الزرنيخ مع الكبريت وتكوين مركبات كبريتية غير ذاتية .

٥- طريقة فعلها السام (Mode of action):

تؤدى السموم الزرنيخية لترسيب البروتين خاصة (Arsenites) المركبات الزرنيخية وهو ما يسمى بعملية الزرنخة (Arsenolysis) حيث أن إختزال الزرنيخات الى زرنيخيت شرط اساسى واجب (Perquisik) لنمو الضرر البيوكيمائى ، فالزرنيخ فى صورة زرنيخيت يمكن وأن يحل محل

الفوسفور فى تفاعلات الفسفرة (Phosphorolysis) و التى محصلتها إنتـــاج جزئيات الأدينوسين تراى فوسفات أى أن فعلها يرتبط بمنع تكوين الطاقة (Antienergy) من خلال منع عملية الفسفرة التأكسدية لجزئيات الأدينوسين داى فوسفات (ADP) الى أدينوسين تراى فوسفات (ATP) ممـــا يـــؤدى لعدم تكوين الناتج المفسفر (BP) مما يؤدى بدوره للفقد المســـتمر فـــى مصدر الطاقة لتحلل المركب ســـريعا بعـــد فـــوات الفرصـــة لتكويـــن الادينوسين تراى فوسفات فمسار التمثيل السليم يتضمن اكسدة تلقائيـــة و فسفرة للمركب (B) باستخدام الفوسفور الغير عضوى كمصدر للفوسـفور و الإختزال التلقائى للمركب نيكوتين أميـــد داي نيوكليوتيـد الموكســد (NADP) الى صورتة المختزلة $(NADPH)_2$:

$$2\,BH \xrightarrow[\text{(NADP+)}]{\text{سر الدهيد فوسفات ديهيدروجنيز}} BP + NADPH_2 \xrightarrow{\text{فوسفو جليسرات كينيز}} B + ATP$$

جليسر الدهيد-٣-فوسفات	١, ٣- داىفوسفوجليسريك	٣- فوسفو جلسريك
CH_2 -O-P	CH_2 -O –P	CH_2 -O -P
CH_2 -OH	CH -OH	CH -OH
CHO	COOP	COOH

$$BP \xrightarrow[NADP^+]{As(OH)_3} BAs(OH)_2 + NADPH_2$$

$$BAs(OH)_2 \xrightarrow{\text{تحلل سريع } (BAL,\ H_2O)} As(OH)_3 + BH$$

شكل رقم (٣-٢) : شكل تخطيطى يوضح مكان تدخل السموم الزرنيخية

٢-وهناك نظرية فعل أخرى تتخلص آليتها فى مقـــدرة جزئيـــات المركبـــات الزرنيخية على الاتحاد والارتباط بمجموعات السلفهيدريل (-S-H) بالمســـتقبل

الحيوى أو البيوكيميائى وبمعدل يتراوح بين ٢٠ – ٨٠ % فتحدث ترسيب كلى للبروتين (تجلط كلى) خاصة مع التركيزات العالية.

ويعضد ذلك فعلها على روابط الكبريت بالمستقبل (ذات الدور البالغ الأهمية فى المحافظة على شكل البروتين المميز) أنه عند حقن أو البال (BAL) يمنع استمرار التسمم بها لتنافسها مع جزئيات الزرنيخ على مجموع السلفهيدريل كما بالمعادلة التالية :

$$\begin{array}{l} CH_2\text{-S-H} \\ CH\text{-S-H} \\ CH_2\text{-O-H} \end{array} + As \xrightarrow{\text{قاعدة لويزيت}} \begin{array}{l} CH_2\text{-S} \\ | \\ CH\text{-S} \\ | \\ CH_2\text{-OH} \end{array} \!\!> As\text{-}CH = CH\,Cl$$

٢,٣ ــ داى ميركابتو بروبانول (Lewisite base)

(Dimercaprol داى ميركابرول) (Cl CH = CH Cl)

BAL

و الرأى السائد فى آلية فعلها يعزى الى قيام جزئيات الزرنيخ بتثبيط أنزيمات التنفس (Inhibition of Respiratory Enzymes) ، كذلك يرتبط بالمرافق الأنزيمى (أ) (Co-) enzyme(A) المرتبط بأنزيمات نزع الهيدروجين من المركبات الحيوية بالجسم مثل الكربوهيدرات و البروتينات و الدهون .

و يلاحظ أن الزرنيخات الغير عضوية يمكن وأن تسبب نمو التخثر) (Coagulation للبروتينات عند تركيزات عالية ويظهر أن غالبية الفعل تكون أيضا على مجموعات السلفهيدريل (SH-) والموجودة بمواقع أنزيمية نشطة كذلك روابط الكبريت التى تربط السلاسل الببتدية ببعضها (روابط ثنائية الكبريت) و التى تلعب دور كبير فى وجود وثبات تركيبة معظم البروتينات .

ومن خلال آليات الزرنخة الثلاثة (Arsenolysis) و عملها كمضاد لمجموعات (SH) الانزيمية (Anti-SH enzymes) و تجمع البروتينات (Protein- Coagulation) وهنا نعود للسؤال : ما هو سبب التسمم بالزرنيخيت والزرنيخات الغير عضوية بالفقريات واللافقاريات (حشرات) ؟ ففى الفقاريات فان الضرر يكون من الصور الذائبة بتركيزات منخفضة وعليه فان نمو التأثيرات

البروتينية المحتملة غير هامه ومن عمل قاعدة لويرنت (Lewisite) فان أنزيـــم البيروفيك أكسيديز هو الأنزيم الأكثر حساسية و لكن تثبيط أنزيم البـــيروفيك أكسيديز سوف يزيد مستويات البيروفات فى الدم و كبديل فإذا كانت عمليـــة الزرنخة هى عامل أولى و الميتوكوندريا بالحيوانات المسممة سوف تظـــهر هذه العوامل فى الفقريات المسممة . و الحيوانات المسممة تظهر نقص فـــى سكر الدم وجليكوجين الكبد وزيادة بجليكوجين العضلات .

ويعالج التسمم بمضادات التسمم (Anti tode) والمحتوية على تركيز عـــالى من مجموعات السلفهدريل (SH-) كالجلوتاثيون و السيستئين (Cysteine) و البال (PAL) حيث تتحد مجموعات السلفهيدريل بها وتبعدها عن مكان الفعل لحيـــن التخلص منها .

الفصل الثاني

السموم الفلورونية :

الفلوريدات

الفلور أسيتات

الفلور أسيتاميدات

الأعراض الناتجة عن الجرعات المميتة

أستخدمت كثيرا من مركبات الفلور فى مختلف الأنشطة كذلك الفلور أستيات وبعض المشتقات الأميدية (Amidic derivatives) و الفلور ايثانول و الفلور أسيتاميد (Fluoroacetaimide). و تظهر الفلوريدات مدى متفاوت واسع من أعراض التسمم و التى تعتمد على كون السمية حادة أو مزمنة (قيئ – إسهال – فقد الشهيه (Anorexia) و ألم بالجسم)، كما تختلف درجة سميتها باختلاف المركب و نوعية الكائن . كما تظهر الاعراض التشريحية فى صورة التهاب و انتفاخ ونزيف (hemorrhage) و تتكرز بأنسجة القناة المعد معوية حيث تعد أنسجة المعدة حساسة جدا له.

فاذا كان التسمم مزمن (chronic poisoning) فيظهر تثقب العظم) (Osteoporosis و نقص الأستنساخ (هيبوبلاسيا :Hypo plasia) بالأسنان كما يعيق و يثبط انتقال الصوديوم و هنا تتضطرب انتقال السوائل خلال جدر الخلايا المعوية . كما أنه يثبط العديد من الانزيمات مثل أنزيم : أدينيل سيكليز (Adenyl cyclase) و أنزيم : الأستيل كولين أستيريز (Acetyl cholinesterase) وهذا ما يوضح سبب الإسهال فى أعراض التسمم .

فمركب صوديوم فلورو أسيتات والمستخدم كسم للقوارض (Rodenticides) أو مركب فلور أسيتاميدو المستخدم كسم حشرى (Tritox) و الذى يمثل بالجسم الى فلوروأستيات وهذا الناتج التمثيلى هو السم الفعلى (Actual toxicant) ،شكل رقم (٣-٣) :

CH_2F - COOH —— Acetate thiokinase / ATP , Co(A) ——→ CH_2 -F- CO. S- Co A.
فلوروأسيتات —— فلوروأستيل كوانزيم (أ)

أكسالوأسيتات —— Citrate synthetase ↓

F CH - COOH
HO⁻ C -COOH
CH_2 - COOH
فلوروسيترات

شكل رقم (٣-٣) : مسار تكوين المركب السام الفعلى للسموم الفلورونية

ولكن أنزيم (Aconitase) و الذى يستخدم السيترات لا يحولها الى فلـــورو -ألفا-كيتوجلوتارات و لكن يسد هذا المسار فتزداد السيترات بالجســـم و هـــذا الأنزيم (دورة كربس) هام فى أكسدة الكربوهيدرات مما يؤدى للموت .

الأعراض الناتجة عن الجرعات المميتة للفلورأسيتات :

بعد فترة تتراوح بين :٢٠ - ٦٠ دقيقة تظهر الأعراض التالية :

١- تأثيرات كولونية خاصة التشـــــنجات (Colonic effects especially tonic Convulsion) .

٢- انخفاض واضح فى درجة حرارة الجسم مع زيادة معدل ضربات القلب .

٣- زيادة مستوى السترات(Citrate) بمعظم الأنسجة خاصة القلب و الكلى .

٤- الموت (Death) .

٥- وجد أنه لا يؤثر على تثبيط أى انزيم من ضمن ٤٨ انزيم تم أختبارها .

٦- وجد أن له تأثير مثبط متأخر (Latent inhibitor) نتيجـــة تمثيـــل تحولـــى (metabolic conversion) وهو ما سماه العالم(Peters) بـــالتخليق المميـــت (Lethal synthesis) حيث يؤدى لتخليق مشتق نشط يؤدى لتراكم الســـيترات وهو حمض الفلوروأستيك ويحتاج لتكوينه أنزيم منشط للخـــــلات وهـــو فلورو أسيتيل كوأنزيم (أ) و الذى يقوم بتكثيف الأكسالو أسيتات بملامسـة أنزيم محفر للتكثيف ليعطى فلورو سيترات كما بالمعادلة التالية :

أسيتات ثيوكينيز

$F\,CH_2 - CO\,OH$ —(Acetate thiokinase)→ $F - CH_2 - CO - S\,CO\,A$

فلوروأسيتات (ATP , Co A) فلوروأسيتيل كوأنزيم (أ)

$F\,CH_2 - CO - Sco\,A$ —Citrate synthetase→ $F - CH - COOH$

فلوروأستيل كوانزيم (أ) (أكســالو أسيتـــات) $HO - C - COOH$ فلوروسيترات

$O = C - COOH$ $CH_2 - COOH$

$CH_2 - COOH$

ومن الواضح ان كلا من الأنزيمين : الأنزيم المنشــط للأسـيتات والانزيم المنشط للتكثيف لا يتأثرا ولا يعاقا بمواد التفاعل الغريبة بينما الانواع الملامسة للعمليات التالية هـــو انزيـــم الاكتـــيز (Aconitase) فـــهو حســـاس للفلوروسيترات ويعاق بها (bloaked).

ولأن السترات تمثل بعد ذلك بانزيم (Aeontse) و لأن السيترات تـتراكم و بتركيزات سامة كما سبق فليس معروف عما أذا كان الموت راجع لـــدورة حمض الستريك مما يؤدى بدوره لأضطراب عنيف فى التفــاعلات المنتجــة للطاقة وهو ما يعزى اليه الانخفاض فى درجة حرارة الجسم ، أو قد يرجـــع لتراكم السترات فتكون هى العامل الأكبر ولو لحظة فى التفاعل المباشـــر أو الغير مباشر مع الكالسيوم و تكوين معقد معه .

و يكون العلاج بنقص مستويات الكالسيوم الحرة فى المساحات الحيويــة حيث ترتبط ميكانيكية فعلها بتكوين معقدات مع الانزيمات الداخل فى تركيبـها الكالسيوم و الحديد والماغنسيوم مثل الفوسفاتيز الحامضى (Acid phosphatase) فتمنع أتحاد الكربوهيدرات بالفوســـفات (تمنـــع الفســـفرة) ، كذلـــك أنزيـــم الفوسفوليز (Phospholase) و أنزيم ATP-ase مما يؤدى فى النهاية لحفظ الطاقة لتثبيطها بالأنزيم المحلل للأدينوسين تراى فوسفات و هو ما يعزى اليه تـــأثير الانقباضات كذلك تثبيط أنزيم السكســـنيك ديـــهيدروجينيز (Succinic dehydro genase) والإينوليز(Enolase) و الفوسفو جلوكو ميوتيز(Phospho – gluco mutase) فتعيق تمثيل الكربوهيدرات ، كذلك تثبيـــط أنزيـــم الســـيتوكروم أكســـيديز(Cytochrom oxidase) والكاتاليز (Catalase) والكربونيك أنهيدريز (Carbonic anhydrase) واليوريـنيز (Urinase) كما أن لها فعل تثبيطى جزئى على أنزيـــم الكولين استيرير (Choline esterase).

أما بالنسبة للسمية بالحشرات فهى مثبط كامن يحتاج لتحويلها لمشـــتق نشط يتحد مع المرافق الانزيمى (أ) ويتكون فلورو أستيل كو أنزيم (أ) يتكاثف مع الأوكسالوخلات فيتكون فلوروخلات المؤثرة علـــى انزيـــم الاكوميوتـــيز فتتراكم السترات مباشرة . و كما سبق تتراكم السترات بطريق مباشر أو غير

مباشر لتكوين معقد بين الفلورأستيك و الكالسيوم فيحدث نقـــص بالكالســيوم بالمراكز الحيوية كما بالشكل التالي رقم (٣-٤) :

و لم يعرف مضاد (Anti-dote) جيـــد للتسـمم بــالفلورو أســيتات إلا أن المونوأستين (Monoacetin) : جليسريل مونو أستيات قد يفيد بعض الشئ : أمـا الانقباضات فيمكن معالجتها بالباربتيورات (Barbiturates) .

$CH_2 - O - CO - CH_3$

$CH_2 - OH$

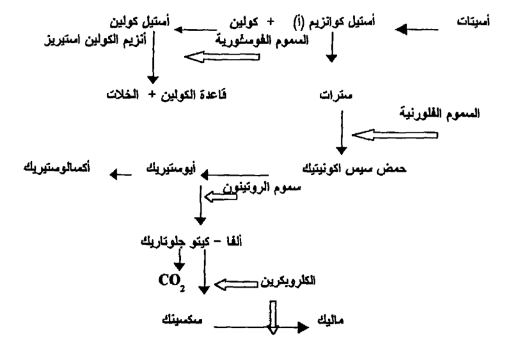
$CH\ O\text{-}H$ جليسريل مونوأسيتات

و هناك إيضاحات بأن الفلورأسيتات تقتـل الحشـرات (الصرصـار الأمريكى) بنفس الميكانيكية وذلك بمدلولية الاعراض الظاهرة كالانقباضات و المتبوعة بالانهيار (Prostration) وتراكم السيرات .

ومن المحتمل أن الفلوراستياميد يقتل الثدييات والحشرات بواسطة تفـاعل تحليل مائى مسبق الى فلوراسيتات أى يحدث للفلور أسيتاميد تفـاعل تخليـق مميت (تحول تمثيلى) (Lethal Synthesis) على ثلاثة خطوات و يؤكـد ذلـك تراكم السيترات المساحى عقب استخدام الفلورا أستياميد مثل ما حدث عقـب التسمم بالفلورو أسيتات .

و من نتائج أبحاث السمية أمكن معرفة و تتبع السمية الاختيارية فكـانت للصرصار الأمريكى / للفئران = ٠,٤ للفلورو أسيتات ، ٢,٦ للفلور أسـيتاميد حيث التحلل المائى للفلوراستياميد الى فلور أسـيتات يحـدث سـريعا فـى الصرصار عن الفأر وهذا هو السبب فى الاختيارية الأعلى.

و من المحتمل أن الاستبدالات المختلفـة لمركـب : ن-فلوروأسـتياميد يتحلل مائيا أيضا لفلورو أسيتات بـالرغم مـن الإحتمـال المـتردد (Faint possibility) بان كسر يمكن أن يحدث عند دخول الكو أنزيم (أ) ويتكون النـاتج فلورأستيل كوأنزيم (أ) .



شكل رقم (٣-٤) : مكان فعل السموم الفلورونية والفوسفورية العضوية و الروتينونات

و من هنا نسأل : لماذا تظهر الضفدعة غير حساسة للفلوروأسيتات طالمـــا المركب يؤدى لتراكم الستيرات أكثر من باقى الثدييات. و لماذا لا تتســمم *Dichapetallum cymosum* بالفلوروواستيات الخاصة بها بداخلها ؟ و لمـــاذا يظـــهر الكبد كميات صغيرة رائدة من الستيرات.

وبالرغم من أن زرنيخات الرصاص المتعادلة (Paradoxically) بالضفدعـة لايظهر مثل هذه الزيادة ١٠٠ مللج /كجم فلوروأستيك تؤدى لزيادة المســتوى من ١٠٠ –٩٠٠ ميكروجرام /جم/٦ساعة ؟

و لماذا تجهيزات كبد الحمام (Piacon) و المحتوية على الانزيم المنشــط للفلور أستيات والأنزيم المكثف لا يحول الفلور أسيتات الى فلور ســـترات ؟ ولماذا تحول الخميرة الفلور أستيات الى أحماض فلور مثل فلور بيوتريـــك ، فلور هكسانويك أكثر من تحويلها لفلورو سترات .

ومن المحتمل أن مثل هذه المركبات تلعب دورا فى التسمم ؟ و مركـــب آخر له معنوية غير معلومة هو الفلورو أستيو أستيات و الـــذى ينتـــج عنـــد المعاملة الدورانية لكبد الفئران (Perfuse) بالفلورو أسيتات .

و تخليق الفلور سترات أقل فاعلية عن التخليق الحيوي للمركبات وقد أظهر أنه يحتوى على عدة مكونات وحتى تتم الأجابه على بعض هذه الأسئلة ما زال عنصر الشك من حيث الميكانيكية الدقيقة لفعل الفلور على الأعضـــاء موجود .

أما فلوريد الصوديوم (Sod-Fluoride) و الذى انتشر اســـتخدامه كثـيرا وكطعم (Baits) للآفات إلا أن سميته على النبـــات (Phytotoxicity) والعوامــل الجوية (Weathering) أدت لمنع

إستخدامه بالرغم من أن بعض المركبات مثـــل فلوســيليكات البـــاريوم ($BaSiF_6$) والصوديوم سيليكو فلوريد ($Na_2 Si F_6$) و الصوديوم الومنيـــوم فلوريد : الكريوليت , ($Na_3 AlF_6$) والتى تلعب دورها البطئ خلال انفـواد الفلور تدريجيا (كما بالزرنيخات) .

و يؤثر فلوريد الصوديـوم علـى النمـو و التطـور الجنينـى (Embryonic developing) وظـهور التشـوهات الخلقيـة (Teratogenesis) فأعراضه بالثدييات الغير بشرية والانسان والناتجة عن التسمم بطريـق الفم تكون ضعف الناتجة عن التأثير المباشر على القناة المعـد معويـة (قيئ و اسهال) والناتجة عـن امتصـاص الفلوريـد بالقنـاة المعديـة والمتوزعة بصفة عامة فى الجسم (تشنجات وانخفاض ضغـط الـدم و الموت) .

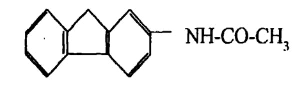
وعموما فالأعراض تتمثل فى سـيولة اللعـاب (Salivation) والأم وتقلصات شـديدة (convulsions) بـالمعدة وقيـئ (Vomiting) وإسـهال (diarrhea) لحدوث تلف شديد بالأنسـجة المخاطيـة المبطنـة للجـهاز الهضمى حتى يحدث الموت لفشل فى عملية التنفـس لانخفـاض حـاد بمعدل التنفس والنبض حيث تأثيرها المباشر على عضلة القلب مربـك ومحير كما بالعديد من المثبطات الأخـرى (زرنيخـات - مالونـات - فلورأستيات) و التى تسبب زيادة ممتدة فى قوة تقلص وانقباض العضلة .

ومن المحتمل أن الفلوريد يلعب دوره على الانزيمـات كمثبـط للفوسفاتيز و ATP-ase وهذا المسار يكون فى حالة زرنيخات الرصـاص المتعادلة (Paradoxical) والذى يظهر فعلا فاعلية النظام الفسـيولوجى . كذلك يكون الفلوريد معقدات مع الانزيمـات المحتويـة علـى معـادن كالماغنسيوم مثل الفوسفاتيز والفوسـفوريليز و ATP-ase، فالفوسـفاتيز القلوى غير حساس والعكس مع الفوسفاتيز الحـامضى ، كذلـك انزيـم البيروفوسفاتيز بكرات الدم الحمراء يثبـط بدرجـة ٩٠% (وبواسـطة ٢×١٠-٥ مولر) .

كذلك فالانزيمات المحتوية على المعادن كالكالسيوم والحديد مثـــل انزيـــم السكســنيك ديـــهيدروجيز والاينولـــيز والفوســـفوجلوكوميوتيز والسيتوكروم اكسيديز والبيروأكسيديز والكاتاليز أما انزيمات اليوريكـــيز (Uricase) و الكربونيك أنهيدريز والنيترات المختزل فيتأثر قليلا وعليـــه يمكن القول بان الفلورين يظهر تأثيره وفعله المميت عن طريق التـــأثير على أى من هذا العدد الكبير من الانزيمات البادئة (Key enzymes) .

لذا فليس من الممكن بدقة تقنين الضرر المؤدى للمـــوت و يجـــب الأخذ فى الاعتبار بانه ليس للفلوريد فعل على النقل المحـــورى (Axonic transmission) .

كذلك فمركب ٢-أستيل أمينوفلورين يحث تكون النيوبلاسيا فـــى الجزء الغدى بمعدة الفئران .



2- acetylamine fluorene

والمماكن الفلورينى الآخر ن ، ن- ٢،٧ - فلورينيل داىأســتياميد (N,N- 2,7-fluorenyl di acetamide) يمكن استخدامه لشرح تطـــورات الضمـــور والهيبربلاسيا والنيوبلاسيا بوضوح بمعدة الفئران و فى بعض الحـــالات يظهر ادينوكارسينوما بالامعاء .

و تظهر الاعراض المزمنـــة فـــى صـــورة تـــأثيرات ضـــارة (Deleterious) على الأسنان والعظام والتى تضعف وتصبح هشة ســـهلة الكسر كما تخزن بها وزيادة مستواها بها تظهر فى صورة بقـــع ملونـــة بالأسنان (Fluorosis) ويفرز الزائد فى البول واللبـــن مـــع فقـــد الشـــهية وشحوب وصفرة بالوجه .

فى حين تكون الاعراض بالحشرات تتضمن الاثـــارة الزائــدة (Hyper exitability) المتبوعة بثبات أو بلادة أو ترهل (Torpor) وخمـــول (Sluggish) ثم هبوط نبضى حتى الموت الذى يحدث خلال ٤-٤٨ سـاعة وهنـا يلاحـظ مـوت موضعـى حـاد (Local necrosis) بالأنســجة الطلائية(الابيســليوم) بـالمعى الوسـطى Mid gut severe necrosis in) (epithelium tissue فى حين أن الاعراض الهستولوجية تتمثل فى ترسـيب موضعى لمحتويات جدر الخلايا من الكالسيوم اللازم لصلابتها فتظـــهر كبقع بالخلايا الطلائية للمعى و تمثل اقصى اســتجابة حــادة للتركــيز الموضعى العالى. كما يحدث تآكل بالانسجة الطلائية للأمعاء كـــأقصى استجابة فيتحلل السيتوبلازم والنواة (لذا يعالج التسمم باملاح الكالسيوم أو ماء الجير كمادة مضادة للتسمم فترسب الفلوريد فـــى صــورة فلوريــد كالسيوم). فالهيدروكسلة الأنزيميةتحتاج للأكسيجين والنيكوتين أمين داى نيوكليوتيد المختزل(NADH) المعتمدة على الهيدروكسلة وهى المسـئولة هذا التنشيط فى حين أن النيتروأمينـــات والنيــتروزأميدات ون-ميثيــل نيتروز يوريا لاتحتاج لهذا التنشيط و هى تحتاج لتفاعل تنشيطى لأظهار التسرطن حيث تفاعلها الأولى هو الألكلة .

الفصل الثالث

النيتروز أمينات و الأمينات لآروماتية

النيتروز أمينات

الأمينات الآروماتية

الميثيموجلوبينميا

التسرطن

النيتروزأمينات (Nitrosamines) :

و هى نواتج تفاعل بين الأمينات والنيتريت (nitrite) فـــى بيئـــة حامضية حيث يمكن وان تتحول الأمينات المتعاطاة(I ngested) فـــى الغذاء أو العقاقير المحتوية على أمين و فى وجود النيتريت إلى نيـــتروز أمين

$$R_1R_2NH + NO_2^- \xrightarrow[\text{بيئة حامضية}]{H^+} R_1R_2N\text{-}N=O + H_2O$$

نيتريت أمين ثنائى ← نيتروز أمين (مسرطن)

و النيتروز أمينات مواد مسرطنة أساسا للقناة المعد معوية و هى فى تكوينها اما أن تكون خارجية المنشأ أو داخلية المنشـــأ (المعـــدة). فالخضروات النامية فى تربة غنية بالنيتريت تحتوى على نترات و التـــى تقوم الكائنات الحية الدقيقة بتحويلها الى نيتريت .

كذلك تستخدم النترات و النيتريت فى حفظ اللحوم مع الأخذ فـــى الاعتبار أن عمليات الطهى (cooking) تسمح بتكوين النيتروز أميـــن ، و فى بعض الأحيان تتواجد النيترات فى مياه الشرب .

أما النيترات الداخلية المنشا فيمكنها أن تتحـــول إلـــى نيـــتريت بالبكتيريا الموجودة فى الفم أو الموجودة فى أكثر من منطقة بالقناة المعد معوية . وصيغة النيتريت كمكون عادى (حقيقى) للعاب و يتكون داخليـــا بتفاعلة مع الامونيا فى الامعاء .

و بعض العقاقير الجلدية تحتوى على مجاميع أمين والتى يمكنها على الاقل أن تنمو بالتفاعل مع النيتريت فى المعدة وتكون مركبـــات : ن-نيتروز وهى مركبات مسرطنة للمريض فى المعدة كما فى الجـــدول التالى رقم (٣-١) .

فمثلا مركب ن-ميثيل-ن-نيترو-ن-نيـــتروز جوانيديـــن تحــث الفئران على تكوين القرحة الكيميائية و ميتابلاســيا الامعـــاء وضمـــور مخاطية المعدة.

أما مركب ميثيل نيتروز جواندين و الملوث لمياه الشرب يؤدى لتغـيرات فى طبقة المخاطية (mucosal l.) كالتالى :

- أديما والتهابات فى الطلائية
- تغيرات حويصلة فى الغدد(cystic changes).
- فقد فى الطلائية الغدية (glandular Epi. loss) بجانب هيبوبلاسيا و كارسينوما بدرجات مختلفة .

الأمينات الآروماتية :

تعد الامينات الأروماتية هى المسئولة عن نوعين من التغير السام ألا وهما :

أ- الميثيموجلوبينميا (Methemoglobinemia):

ب- التسرطن الخفيف : مثل الامينات الاروماتية وحيدة الخليـــة (Mono cyclic aromatic amines.) و أكثر الأمينات ذات التأثير المسرطن هى الامينات الأروماتية ذات الحلقتيين أو أكثر فهي تظهر تأثير متخصـــص عضوى ، فسرطان المثانة البولية هو أقوى الانـــواع المعروفـــة جـــدا لتأثيرها ولكن اختيارتها يكون للكبد أوللصدر(breast).

وتعد عملية ن- هيدروكسلة (N- hydroxylation) المتنوعة بعملـــة(glucuronidation) فى الكبد ، وبعـــد خـروج المـادة وافرازهـا بالصفراء فأنها تصل للقولون وهنا ينفصل الارتبـــاط عنـــها بواســطته بكتيريا الامعاء .

الفصل الرابع

الهيدروكربونات الآروماتية
عديدة الحلقات

الهيدروكربونات الآروماتية عديدة الحلقات (Aromatic hydrocarbons poly cyclic)

توجد كذلك المركبات الآرومانية الهيدروكربونية العديدة الحلقات كمكونات فى المواد الغذائية التجارية ، فمركب: ١, ٢, ٥, ٦- داى بنزين انثراسين لة تأثيرات سرطانية كذلك المركب :٢٠- ميثيل كولانثرين .

20- methyl cholanthrene

و تكون أول التغيرات في الشكل الخارجي (المورفولوجية) الملاحظة فى اخاديد ليبركون حيث تتحول الطلائية الى هيبربلاسيا وفى بعض الأحيان إلى نسيج مصفف كاذب مع العديد من الانقسامات الميتوزية .

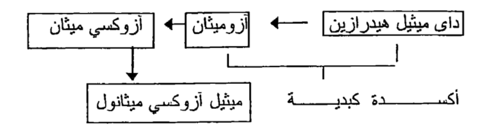
وقد تمتد عمليات تكوين الكارسينوما الى الطبقة المصلية (Serosa) ويكون أنتقال العلة من مكان لآخر(metastases) الى الغدد اللمفية الأصلية .

وبالفئران فان السرطان ينمو فى الجزء الغدى من المعدة و الجزء الأمامى منها وقد يتكون بمريئ الانسان المعامل بمركب الميثيل كولانثرين .

أما مركب الداى ميثيل هيدرازين(dimethyl hydrazine)وتركيبات المشتقة مثل ازوكسى ميثان (Azoxy methane) فغالبا ما يستخدم كنموذج في تجارب الأورام القولونية و يحتاج الى عملية تنشيط لأظهار أثرة المسرطن حيث ينشط فى الامعاء أو الكبد ففى الكبد فان نواتج تمثيلها تفرز فى الصفراء و تصل الى الامعاء .

والتركيزات القليلة منة تسبب سرطان كبدى ومريئ والتركيزات العالية تسبب ورم قولونى .

ويتأكسد مركب داى ميثيل هيدرازين بالكبد الى آزوميثان والذى يتحول بدروه سريعا الى آزوكسى ميثان كما بالشكل التالي رقم (٣-٥) :



شكل رقم (٣-٥) : الأكسدة الكبدية لمركب داى ميثيل هيدرازين إلى آزوميثان

أما الهيدروكربونات الأليفاتية الهالوجينية فتظهر أعراض غثيان (Nausea) و فقد الشهية(Anorexsia) و قيئ وألم بالبطن وإسهال ونزيف.

و سمية الهيدروكربونات الاليفاتية الهالوجينية تكون فى التتابع التالى :

المركبات الفلورونية > المركبات الكلورونية > المركبات البروميدية > المركبات اليودية .

والتأثيرات الموضعية لا تظهر انها تلعب دور هام فى حث السمية المعوية وهذا ما يظهر فى الاعراض المتشابهة سواء عند تعاطيها بالفم أو المتعاطاه عن غير طريق المرئ (parenteral) وغالبا ما تنتهى السمية المعوية الناتجة عن الهيدروكربونات الاليفاتية الهالوجينية بتأثيرات اصابة الكبد .

والتمثيل التنشيطى (metabolic activation) هو الآلية المحتملـــة التى تشارك فى حث التنشؤ الورمى : تكوين الاورام الخبيثة(نيوبلاســيا)المعد معوية . فالآليه المتوقعة للسمية المعوية والتسرطن بمركــب داى كلوروايثان هى تكوين المستارد الكبريتى وهو نـــوع مـــن الجزئيـــات المؤلكلة (alkylating molecules.) .

أما المواد الهيدروكربونية المكلورة ثنائية الحلقة والمستخدمة مثل الكلوردان و الالدرين فانها تظهر سمية معوية مماثلة للـــهيدروكربونات الاليفانية الكلورونية ، كما بالجدول التالى رقم (٣-٢) .

جدول رقم (٣-٢) : السمية المعوية و الكبدية للهيدروكربونات الاليفاتية الهالوجينية .

	Hepatic	Abdominal Intestinal						
Substance	lesion	Vomiting	Diarrhea	pain	hemorrhage	Congestion	Anorexia	Species
CH_3Cl	×	×			×	×		Animal
								Man
CH_2CL_2	×	×	×	×	×		×	
	×							Animal
$CHCL_3$								Man
	×	×						animal
CCl_4	×							man
					×			animal
$ClCH_2CH_3$	×	×			×			man
	×		×	×		×		
					×			animal
$ClCH_2CH_2Cl$	×							man
							×	
$CL_2CHCHCL_2$	×							animal
	×	×	×	×	×	×		man
Cl_3CCHCl					×		×	animal
	×							man
	×	×	×	×				
								animal
	×	×					×	man
	(×)	×		×				

الفصل الخامس

سموم متنوعة

البيفينولات عديدة الكلور (Poly chloroniated bi phenols (PCBs)):

تستخدم البيفينولات عديدة الكلور فى الصناعة علي ما يقرب من أربعون عاما وذلك لما لها من مقاومة لفعل الحرارة كما أنها لا توصل التيار الكهربى وغير مشتعلة ولهذا تستخدم فى المبادلات الحرارية (heat exchangers) وفى صناعة البلاستيكات والبويات والاصماغ والمواد اللاصقة ولهذا وجدت فى النهاية فى كثير من الانواع الحيوانية نتيجة أخذها وهضمها مع الطعام والذي ربما يكون له تأثيرات مختلفة واغلبها أهمية هو التهاب غشاء المعدة المخاطى(gastritis) و تضخمة(Hyper trophic) حيث لوحظت أول مشاهدات هستولوجية كتغيرات قوية (drastic) فى المجموع الخلوى على مستوى مخاطية المعدة ولقد لوحظ ذلك فى الكلاب من النوع (primates) و فى الخنازير ولم تلاحظ فى الارانب والكلاب و الاغنام.

وبتقدم الحالة يتطور ويتفاقم الضرر (aggravated lesion) و يكون هناك تحول كامل أو كلى إلى خلايا مخاطية مع تضخم زائد (hyper trophy) للطلائية الغنية بالمخاط .

التوكسينات (TOXINS) :

وأحسن مثال لذلك هو توكسين فطر الفيوزاريوم (T_2- Fusarium Toxin) وهو المكون الرئيسى فى المستخلص الكحولي لمزارع فطر *Fusarium poae* وفطر *Fusarium sporotrichioids* هما المسئولان عن السمية الناجمة عن الخبز المصنوع من الحبوب المخزونة تحت ظروف غير جيدة (inadeqnatly) وهو أحد أكثر السموم سمية و تهيجا ويؤدى إلى هيبربلاسيا في الفئران وفي بعض الأحيان إلى أورام فى القناه المعدمعوية.

أما مركب كاراجينان(Carragenan)المستخرج من الحشائش البحرية (Red sea weed) وكذلك مركبات الدكستران(dextran sulfate)وهى

مركبات كبريتية للجلاكتوز عديد السكريد وموجود فى مختلــف انــواع حشائش البحر (sea weed) ويستخدم فى منتجات الغذاء وأدوات التجميـل(cosmetics)والعقاقير الجليدية(plarmia ceutials) وأساسا كمــواد مثبتــة ومستحلبة .

ولقد أستخدم الاول بفرنسا لعلاج قرحـــة المعــدة (peptic ulcer)والذى يقود لالتهابات و التسخ أى تحول نسيج لنسيج آخر(ميتابلاسيا) و تتشؤ ورمى(نيوبلاسيا)، و فى تجارب الفئران أدى الى التهاب غشـــاء القولون المخاطى(colitis)مع خراريج مدفونـــة (crypt abscesses) وعدم ترشيح الخلايا (infrltration by neurophils) وقرح صغيرة و ضمـور في طلائية القولون .

و فى الجرعات العالية تتطور الاورام وتتطور القرح بالأرانب فـــى القولون مع ورم فى الغشاء المخاطى :سليلة(polyps)و لكـــن لا توجــد آثار لأورام خبيثة .

العقاقير الدوائية

رغم كثافة البحوث والتجارب المطولة والمكثفة التـــي تجريـــها شركات الأدوية علي أي دواء جديد تحت الاختبار ،إلا أن بعــض هــذة الأدوية تظهر آثار جانبية متفاوتة في درجة خطورتها وذلك تبعا لنوعيــة تركيبها الكيميائي وطبيعة المرض المستخدمة من أجلة

فعلي سبيل المثال العقــــاقيــر المستخدمة فى علاج قرح المعـــدة (H_2 antagonist cimetidine) حيث وجهة الأنتباة للعلاج على المدى الطويل بواسطة (H_2 Histamine antagonists) وهما مستقبلين مختلفين رؤيا انــهما هامين للأفعال الرئيسية للهيستامين و سميا (H_1, H_2) و الذى ربما ينتــج تتشؤ ورمي (نيوبلاسيا: Neoplasia) حيث لوحظ تطور بالمرض إلـــى نيوبلازما (Neoplasma) أى إلى ورم خبيث من أورام حميدة (benign).

ومن المحتمل أن إتحاده مع مجموعـــة نيـــترو يعطـــى نيـــتروز سيميتدين (Nitros cimetidine) و نيتروز جوانيدين مع تركيبـــات مشـــابهه

للتركيبة: ن – ميثيل – ن – نيترو – ن – نيتروز جواندين . حيث وجد أن تعاطى الكلاب لمدة ٣–٥ أسبوع من (Cimetidine)لم يحث تكوين ميتابلاسيا أو دسبيلاسيا أو نيوبلاسيا ولكن يزيد الأورام العليا الملاحظة عند التعاطى لفترة طويلة(Long term) .

أضافات الأغذية و ملوثاتها (Food additives & Contaminants) :

أضافات الأغذية مواد تضاف للغذاء لحفظ نوعيتة (Q uality) أو لتحسين لونة و رائحتة وهى مواد خاملة فسيولوجيا ومع ذلك قد تسبب تأثيرات سامة على القناة المعد معوية و الأكثر أهمية هو احتمالية أن نواتج تمثيلها الهدمي (Degradative metabolites) بواسطة الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء تكون ذات سمية عالية عن المركب الأصلى (Intoxication) فعلى سبيل المثال السيكلامات (Cyclamates) تتحول بواسطة بكتيريا الأمعاء إلى سيكلو هكسيل أمين ويعتقد ويتوقع أنة مادة مسرطنة كما أنها تمتص و تخرج فى البول بدون تغيير.

و تدخل اضافات الأغذية ،جدول رقم (٣–٣) الى الجسم عن طريق الفم عند حرق الغذاء مما يؤدى لتواجد تركيزات عالية منها فى القناة المعد معوية عن أى أنسجة أخرى وهذه التركيزات تسبب اضرار(lesions) خاصة الحكة (Irritation) والتحولات الحيوية سواء بالكائنات الحية الدقيقة أو بخلايا مخاطية القناة المعد معوية نفسها.

وقد يكون منشأ هذة المواد السامة فى الغذاء هي الممثلات الميكروبية أو نواتج انهيارها و المتكونة خلال عملية هدمها(decomposition)أو خلال التخزين الغير جيد .

جدول رقم (٣-٣) :أمثلة للمواد السامة فى الأغذية

المادة السامة	الجوهر النشط بها	المصدر	العضو المستهدف
نباتية	جليكوسينولات نيتريت-نترات	كرنب سبانخ	الغدد الدرقية ميثيموجلوبينيميا
حيوانية	ليبوبروتينات نيتروز أمينات	سمك نيتريت و امينات ثانوية	قيئ و صداع مسرطنة
تجهيز الغذاء	نواتج تسخين	بروتينات	مسرطنة
ملوثات	بقايا مبيدات	فوسفات عضوية	الجهاز العصبى المركزى
أضافات اغذية	سكارين هيدوكسى انيسول البيتيل	غذاء دهون و زيوت	مسرطن مسرطنة

أما بالنسبة للأغشية المحثة لحدوث تغيرات بحيوانات التجربة مثل التضخم (Enlargement) أو أنتفاخ الأعور(cecum distension) كما يحدث فى السوربيتول(Sorbitol)و اللاكتوز و البكتين فهى ليست سامة بنفسها فربما تمتص بالامعاء ببطئ أو لاتمتص وربما تثبط النشاط الأسموزى أو تسبب قرح .

أما مكونات الغذاء السامة مثل مشتقات النيتروز و المتكونة من النترات المهضومة مع الغذاء فهى مسرطنه لحيوانات التجارب و كذلك الإنسان . فالنترات مكونات طبيعية فى النباتات كالسبانخ والحبوب والراوند (rhubarb) كما أنها قد تضاف للغذاء كما سبق كمادة لها تأثير

مضاد للبكتيريا في نفس الوقت تتكون من بكتيريا النترات المختلفة فـــى الكبد البشرى .

فأكثر من ١٠٠مركب من النيتروز أمينات والنيـــتروز أميـــدات اختبرت علي الفئران وكانت أغلبها مسرطنة حيث تأثرت أعضاء القنـــاة المعد معوية السفلى خاصة بالنيتروز أميدات فى حين أثرت النيــــتروز أمينات أوليا على المريء و البلعوم .

أما التوكسينات النباتية (Phyto toxins) ذات المنشـــأ الخضـــرى فكانت مسرطنة معمليا و لكن أستجابتها (relevance) للإنسان لم يتضـــح اثباتها بعد ، فالعديد من الهيدرازينات مسرطنة و مطفـــرة (Mutagene) . والكميات الكبيرة منها الموجودة فى عيش الغراب (المشــــروم) كذلـــك الفلافونويد النباتية(Flavonoids) مثل اليورســــتين(Uercetin) الموجـــودة بالقهوة و الشاى(Kaempferol) و كلاهما لها تأثير سام وراثيا للإنســـان وكما سبق فالسيكلامات تتحول بفعل البكتريا الي سيكلو هكســـيل أميـــن وهو نفس الحال مع السكارين ، جدول رقم (٣-٤) .

أما بالنسبة لليبيدات الأطعمة الحمية (dietary) فهناك أشتراك بينـــها وبين موقع الورم وغالبا ما يكون على القولون وربما تكـــون الدهـــون الغزيرة (Ranicid) هى المكونة للعامل المسبب أما الأحمـــاض الدهنيـــة الغير مشبعة و الكوليسترول فتتأكسد بسرعة بطرق مختلفة للتحضـــير و ربما تسبب تشوهات بادئة (initiators) أومتطورة (promoters) . والأكـــثر من ذلك فالهيدرو بيرواكسيدات تعطي شقوق أكسجين و التـــى بدورهـــا تكون مطفرات(M utagens) ومسرطنات(Carcinogenesis) ، ويفـــترض ان الليبيدات تسبب تطور سرطان القولون بالطرق المختلفة التالية :

- زيادة فى تركيزات الأحماض المرارية الثانوية (ليس فى الانسان)
- تغيرات فى الكائنات الحية الدقيقة بالامعاء
- تأثيرها على العقاقير و الممثلات

جدول رقم (٣-٤) : مأل بعض أضافات الأغذية في القناة الهضمية :

اضافة الغذاء	تغيرات بالقناة المعد معوية
سكارين الصوديوم	لايغير الامتصاص و الافراز خلال البول ربما يسبب تغير فى الكائنات الحية الدقيقة
هكسا ميثيلين تترامين	تنتشر فى الاثنى عشر وتكون الفورمالدهيد والامونيا وارتباطات للفورمالدهيد مع البروتينات
كاراجينان	تنهار فى الامعاء الدقيقة جزئيا ونواتج انهيارها تكون قرح
نيترات	تدخل دورة المعدة-اللعاب ثم تختزل ببكتريا الامعاء الى نتريت
أسترات البوليجليسرول	تتحلل مائيا فى الامعاء الدقيقة وتكون أحماض دهنية تمتص
سوربيتول	يمتص ببطيئ فى الاثنى عشر بالانتشار السلبى ويتفاعل مع الكائنات الحية الدقيقة فتنتج مواد نشطة وغازات

والجدول التالي يوضح بعض الأمثلة لأضافات الأغذية بأقسامها المختلفة تبعا للوظيفة المستخدمة من أجلها وتأثيراتها المتوقعة علي حيوانات التجارب ، جدول رقم (٣-٥):

جدول رقم (٩) : أمثلة لأضافات الأغذية و تأثيراتها المتوقعة

Presumed effect	*food additive*	*Class*
carcinogenic to liver (mouse)	Butylated hydroxy toluene	١- مواد مانعة للتأكسد : (antioxidants)
carcinogenic to stomach (rat)	(butylated hydroxy anisole)	
carcinogenic مسرطن	(alkyl gallates)	
allergy حساسية	(benzoic acid)	٢- مواد مضادة للبكتيريا : antibacterial agents
carcinogenic مسرطن	(nitros amines)	
hypertension	(sodium chloride)	
thyroid carcinogen	(erythrosin)	٣- مواد ملونة : coloring agents
cecal distension	(caramel colorants)	
allergy	(azo dyes)	
carcinogenic to bladder	(saccharin)	٤- موادمحلية : sweeteners
carcinogenic to bladder	(cyclamates)	
carcinogenic to bladder	(o-phenyl phenol)	٥- مبيدات فطرية : fungicides
chinese restaurant syndrome	(mono sodium glutamate)	٦- مواد نكهه : flavor enhancer

أما بالنسبة للمواد الغذائية المطبوخة فان حرارة الطهي تسبب تفاعلات تكون نتيجتها تحلل حراري (pyrolysis) فتتكون نواتج حرارية عالية التعقيد لها درجات سمية و مطفرة خاصة الهيدروكربونات الاروماتية عديدة الحلقات و المتكونة خاصة عند الشواء (fried roasted or grilled).

أما الغذاء المدخن (smoked) و المشوى (roasted) و عملية تحميص القهوة تعد مصادر أساسية للهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات .

وعليه يرجع التطفر في حالة الأطعمة المطهية جيدا (well cooked) الي التحلل الحرارى للأحماض الامنية و البروتينات ونواتج الانهيار للأحماض الامنية(فالتربتوفان يؤدى لتأثير مطفر بعد التحلل الحراري) والسكريات (كرملة السكر) ربما تحتوى على كبيرة من حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA)كعامل متلف (DNA – damaging factor) .

أما التحلل الحرارى للبيدات فيعطى مكونات مختلفة لها تركيبات لم يتعرف عليها تماما للأن ولها تأثيرات مسرطنة .

للعقاقير الطبية :

معظم العقاقير المتعطاه بالفم تسبب تفاعل عكسي(adverse reaction)أو تأثير جانبى (side effect)أو تأثير سام(toxic effect)خاصة على القناة المعد معوية تتراوح بين المتوسط والشديد مثل التهاب الغشاء المخاطى للقولون (colitis) والاغشية الكاذبة (Pseudo membranous) و بعضها يسبب قرحة(ulcer) و تآكل (erosions) و قرحة معدية (peptic ulcer) .

فحمض الأستيل ساليسيليك يسبب ديسبلاسيا لحوالى ٦%من المرض تقريبا فيبدأ بأدماء للقناة المعد معوية عند تركيزات ٥٠ مللج / يوم حيث يقسم المجموع بالنسبة لأعراضة الى مجموعة بها ادماء ومجموعة بدون ادماء . أما الجرعات العادية للعلاج فتقود الى ضغط فى الدم بنسبة ٣ – ١٥ملل / يوم فى محفظة الامعاء و الاستخدام المزمن تلاحظ علاقة ارتباط بينة و بين زيادة النزيف بالقناة المعد معوية وتقرحات بالاثنى عشر (التقرح هو فقد فى الانسجة السطحية للعضو)

نتيجة موت موضعى فيها (تنكرز) و الذى يعزي الى التأثير المدمر لـها (destruction) فالتقرحات أكثر شيوعا وأكثر أهمية من حيث ضررهـــا الالتهابى . والتقرحات والتى لا تنفذ أو تصـــل إلـــى الطبقـــة العضلـــة المخاطية تسمى بالتآكل(Erosions) وأغلب التقرحات تكون بالمعدة .

و بالأنسان فإن التقرح المعدى غالبا ما يتطـــور و يصـــل لقـــرب العضلة العاصرة البوابية (pyloric sphincter)والتقرحات فى الأثنى عشر غالبا ما تكون موضعية مع حدود واضحة . وغالبا ما تتطـــور القـــرح المعدية (peptic ulcer) نتيجة الأنتاج الزائد للعصير المعدى وتشمل نزيف وثقوب (performation) و اختناق (obstruction) .

والعقاقير المسببة للتقرحات غالبا ما تتضمن المواد المسببة للتـــهيج المباشر والتهاب المخاطية و الهيبوكسيا(نقص الأكســـجين) والعقـــاقير الغيرأستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAID,S) و المميزة تأثيرها بغيـــاب الخلايا الملتهبة.وأهم مايميز قرحة الساليسيلات هـــو وجـــود مجموعـــة الكربوكسيل الغير مأستره .

أما المرض بالروماتيزم(rheumatoid) المزمـــن و المتعـــاطين للأسبرين فيظهر في حوالى ٥٠ % من المرضي تآكل معـــدى و ٢٠ % حالات قرح معدية . و حدوث القرح المعدية بتجهيزة الاسبرين وآليـــة تكوينة لم تتضح بعد بالكامل ولكن التـــاثير الواضـــح هـــو أضطـــرب بالمخاطية وتتدفق البروتونات للخلايا و يتبع ذلك نزيف.

كما أن الأسبرين ،والعقار المضاد للألتـــهاب (NS A I Ds) فتـــؤدى لتثبط تخليق البروستاجلاندين كما أن تطور القرحة المعدية يساهم فـــى هذه العملية ويقود التثبيط الى انقباض الاوعية الدموية وزيادة الافـــراز المعدى كذلك زيادة فى هشاشة (fragility) الشعبات الدقيقة وزيادة تحلل الفيبرين(fibrinolysis) ويمتد وقت النزيف. كذلك يساعد قرص الاسبرين على تثبيط تخليق الجليكوبروتينات المخاطية. وتزيد الكحولات التـــأثير الضار بالانسان والفئران .

أما مركب أيبوبروفين ([illegible]) فهو يبدي أنه تأثيرات جانبية قليلة عند القناة المعد معوية و تأثيراته على المعدة تتراوح بين ١٠ – ٣٣% من المرضى في حين مركب فينوفين أن له تأثيرات سامة على المعدة في ٢٠ – ٤٠% من المرضى في حين مركب.

أما مركب ديكوفيناك (diclofenac) فتظهر تأثيراته على نسبة تتراوح بين ١٣- ٢٠% من المرضى.

أما مركب بينوكسا روفين (Benoxaprofen) و المسحوب من السوق فله تأثيرات خطرة على الكبد والقناة المعد معوية و الجلد و الاظافر.

اما مركب أسيتامينوفين :بارا-أسيتومول (Accuamims piiens) فله تأثير مانع للحمى (antipyretic) و له صفات مسكنة للآلام وتأثيراته الجانبية قليلة بالرغم من أنه مضر للقناة المعد معوية كما يسبب نزيف(hemorrhage) ومثبط متوسط لتخليق البروستاجلاندين و له تأثير مقلل أو مخفض للتقرحات المعدية الناتجة للأسبرين في الكلاب .

<u>**المواد الآكلة(croosives)**</u> :

فهي مواد ذات تأثير موضعي فتناولها مع الطعام يؤدي لقيئ وألم بالبطن و إسهال مدمم وهستولوجيا يظهر موت موضعي (تنكرز) لأنسجة القناة المعد معوية خاصة في المعدة و الجزء القريب من الأمعاء الدقيقة مع تكسر في الهيموجلوبين وهو ما يسبب اللون الغامق في البراز (stools) . والمواد القلوية تتلف العضو أوليا بالتحليل المائي الناتج في الانسجة فتظهر جيلاتينية بعض الشئ .

<u>**المواد المنظفة (Detergents)**</u>:

فتخفف القيئ مثل البولي فوسفات في مساحيق الغسيل و أخذها مع الطعام أو مع البورات يسبب الغثيان (nausea) والقيء وألم البطن وإسهال .

... ويكون تأثيرها بذلك على الطلائية المعدية ... تأثيرها بطريقة التعاطى ، فالتعاطى بالفم يتبعة الاحتقان (Hyperemia) و بزيادة الجرعة يظهر المــوت الموضعــي (التقرح) . فالفورمالدهيد وهو أكثر مجموعة الالدهيدات ســمية . المحاليل المخففة تكون موجودة بصورة بولمــر وحيــد(monomer) وهو الاكثر سمية أما الصــورة المتعــددة فسـميتها تكــون عنــد التركيزات العالية . ويتضمن تأثيره عدة خطوات متتابعـــة تشــمل الاضافة لمجموعة الكربونيل ثم خطوة التكثيف وهو ما يؤدى لتكون قنطرة الميثيلين من المجاميع الوظيفية المميزة فى البروتين .

الايبوكسيدات:

وهي مواد اليكتروفيلية لها صفات مؤلكلة و لها تــأثير موقــف(cytostatic) وتأثير سام على الخلايا(Cytoto ic) و تعد حلقة(oxirane) فى الايبوكسيدات عالية النشاط وتتفاعل بالاضافة مــــع حمــض الهيدروليك والماء بالقناة المعد معويـــة فتكــون النتيجـــة تكويــن الايبكلوروهيدرين و الجليكول على الترتيب.

فالعديد من الايبوكسيدات تدخل التفاعل فى بيئة حامضة كبيئـــة المعدة و هذه التفاعلات يمكن اعتبارها كعمليات ازالـــة الســموم(detoxication)وهناك فرق ضعيف بين الســمية الحــادة والمزمنــة للأيبوكسيدات وعموما تتلخص أعراض التسمم بها في :غثيـــان و قيئ واسهال ونقص فى الوزن مع فقد فى الخلايا و تسطح المخاطية (flattening) وفقد فى الوظيفة المعوية ونقص فى معدل امتصاص الماء (اعادة الامتصاص) و تكون ونتيجـــة ذلــك أســهال كذلــك كبريتات الميثيل وداى ايثيل سلفيد أيضا مواد مؤلكلة ونظرا لطبعــها المؤلكلة فإنها تقسم كمواد مسرطنة (خاصة الايبوكسيدات) .

مثبطات الانزيم الكولين استريز (Cholin esterase inhibiters):

مثل المركبات الفوسفورية العضوية (كالباراكســون) و الــذى يرتبط بالانزيم ارتباط (تثبيط)غير عكسيا من خــلال عمليـة فســفرة

حمض السرين بالمركز النشط بالانزيم و هو ما يــؤدى لــتراكم مــادة الاستيل كولين فتظهر تأثيرها السام .

أما المركبات الكرباماتية العضوية فترتبط (تثبط) ارتباطا عكسيا فيتراكم الاستيل كولين مؤدية لأعراض سامة أو القنــاة المعــد معويــة وتظهر الأعراض في صورة : غثيان و ابيضاض فى لون الجلد و قيــئ و تشنج معوى (Intat-cramps) و تبرز (defecation) مع حدوث إسهال .

وزيادة فى نغمة و تضاعف الانقباضــات و نشــاط موجــاتى (peristaltic) لكل من المعدة و الامعاء و هو ما يزيد الافــرازات و هــذه الظاهرة تظهر نفسها كنوبات (bouts) فى ألم البطن و هي الآلية المركزية المفرض أنها المسببة للغثيان و القيئ .

المعادن (Metals) :

بعض هذه المعادن يكون وجودها ضرورى لوظــائف أساســية لأنسجة الأعضاء الا أنها يمكن أن تسبب تفاعلات سامة إذا ما أخذت مع الطعام بكمية كبيرة .

والتسمم المعد معوى المعدنى غالبا ما يتميز بكونه حاد وغالبا ما تختفي الأعراض بعد فترة قصيرة و الجرعة السامة غالبا ما تكون عالية جدا عن الكمية المأخوذة مع الطعام . والأعراض أساسا تكــون غــير متخصصة و قلما تصاحب بتحورات بيوكيميائية فى الامعاء .

أما التسمم المزمن المعدنى فيتميز بظهور أعــراض (صفــات) متأخرة فى الظهور وهو ما يعنى بأن الأعراض لا تظهر إلا بعد فــترة متأخرة (التسمم بالرصاص) حيث يستمر فى الجهاز العصبى المركــزى لسنوات حتى يظهر الأعراض .

و يعتمد التأثير العكسى للمعادن على مكان التعريض فأخذها مع الطعام أو الاستنشاق وملامسة الجلد هى طرق الدخول (التخلل) الرئيسية وغالبا ما تحدث التأثيرات السامة على القناة المعد معوية فى الحــالات الغير عادية مثل تعاطى على عقاقير محتوية على معادن أو عقب جرعة

و يعتمد التأثير العكسى للمعادن على مكان التعريــض فأخذهــا مــع الطعــام أو الاستنشاق أوملامسة الجلد هى طرق الدخول (التخل) الرئيسية وغالبا ما تحدث التــأثيرات السامة على القناة المعد معوية فى الحالات الغير عادية مثل تعاطى عقاقير محتوية علـــى معادن أو عقب جرعة زائدة من الأمدادات (Supplements)المعدنية للوقايـــة (prophylaxis) كذلك التلوث البيئى بأنبعاثات الصناعة وعادم السيارات وأحتراق الوقود كذلـــك العقـــاقير الطبية المستخدمة فى آزالة الحموضة (Antiacids) مثل هيدروكسيد الألومنيوم .

أما أملاحها مثل كبريتات النحاس والزنك والمستخدمة لحث عملية القيئ فيجـــب الذكر بإن النحاس رغم كونة معدن مهم و ضرورى للجسم وهو فى نفس الوقت لة ســمية ضعيفة ولكن يمكن وأن ينتج تسمم حاد شديد خاصة بأملاحة . ويشير لون القيء الأخضــر المزرق للتسمم بالنحاس.

كذلك فاستخدام كربونات الليثيوم كعلاج لمرض الكآبة (Manic depressive) فيصاحب ذلك في بعض الأحيان اضطراب معد معوي خفيف . كذلك فالزئبق يؤدى لتسمم عنيف.

أما كبريتات الحديد والمتعاطاه لمنع الانيميـــا وكبريتـــات الزنـــك للجـــروح و--- (.Superficial anorectal disorders) فتركيزاتها العادية لا تقود لأى تأثيرات جانبية ولكن أخــذ جرعة زائدة ربما يسبب اضطراب معوى . أما تحضيرات الحديد فـــى عقـــاقير الحديـــد الخاصة بالأنيميا خاصة مع الأمهات فأن التسمم بالحديد يظهر بالأطفال الرضع . وزيـــادة جرعة الحديد فتسبب تهيج فى مخاطية المعدة و قيئ وإسهال مدمم كما أنها تسبب الحـــث على إصابة القناة المعد معوية بالعدوى حيث أن الحديد هام لنمو معظم الكائنـــات الحيـــة الدقيقة وعلية فأخذ كميات كبيرة من الحديد مع الطعام ربما ينبة نمو المسببات المرضيـــة للبكيريا (pathagenic bacteria) كما أنة يترسب فى الأوعية الدموية المحيطة .

ومن المناقشة السابقة نجد أن الاعراض تختلف من فقد للشهية والغثيان والم بالبطن وقرح وموت موضعي لأماكن بالقناة المعد معوية أما الاعراض مثل فقد الشهية والغثيـــان والقيئ تتطور فى فترة قصيرة عقب التعاطي للمواد السامة .

وطريقة الفعل المتخصصة لا تزال غير واضحة للأن فتلون البراز أو القيئ يشـــير لوجود معدن في البراز الأسود أو الاسهال المدمـــم والـــذي يعـــزي للمعـــادن الآكلـــة (Crooosssive (matel) والمسببة لقروح فى القناة المعد معوية ،جدول رقم :

و يعتمد التأثير العكسى للمعادن على مكان التعريـض فأخذهـا مـع الطعـام أو الاستنشاق أوملامسة الجلد هى طرق الدخول (التخلل) الرئيسية وغالبا ما تحدث التـأثيرات السامة على القناة المعد معوية فى الحالات الغير عادية مثل تعاطى عقاقير محتوية علـى معادن أو عقب جرعة زائدة من الأمدادات (Supplements)المعدنية للوقايـة (prophylaxis) كذلك التلوث البيئى بأنبعاثات الصناعة وعادم السيارات وأحتراق الوقود كذلـك العقـاقير الطبية المستخدمة فى آزالة الحموضة (Antiacids) مثل هيدروكسيد الألومنيوم .

أما أملاحها مثل كبريتات النحاس والزنك والمستخدمة لحث عملية القيئ فيجـب الذكر بإن النحاس رغم كونة معدن مهم و ضرورى للجسم وهو فى نفس الوقت لة سـمية ضعيفة ولكن يمكن وأن ينتج تسمم حاد شديد خاصة بأملاحة . ويشير لون القيء الأخضـر المزرق للتسمم بالنحاس.

كذلك فاستخدام كربونات الليثيوم كعلاج لمرض الكآبة (Manic depressive) فيصاحب ذلك في بعض الأحيان اضطراب معد معوي خفيف . كذلك فالزئبق يؤدى لتسمم عنيف.

أما كبريتات الحديد والمتعاطاه لمنع الانيميـا وكبريتـات الزنـك للجـروح فتركيزاتها العادية لا تقود لأى تأثيرات جانبية ولكن أخـذ جرعة زائدة ربما يسبب اضطراب معوى . أما تحضيرات الحديد فـى عقـاقير الحديـد الخاصة بالأنيميا خاصة مع الأمهات فأن التسمم بالحديد يظهر بالأطفال الرضع . وزيـادة جرعة الحديد .تسبب تهيج فى مخاطية المعدة و قيئ وإسهال مدمم كما أنها تسبب الحـث على إصابة القناة المعد معوية بالعدوى حيث أن الحديد هام لنمو معظم الكائنـات الحيـة الدقيقة وعلية فأخذ كميات كبيرة من الحديد مع الطعام ربما ينبة نمو المسببات المرضيـة للبكيريا (pathagenic bacteria) كما أنة يترسب فى الأوعية الدموية المحيطة .

ومن المناقشة السابقة نجد أن الاعراض تختلف من فقد للشهية والغثيان والم بالبطن وقرح وموت موضعي لأماكن بالقناة المعد معوية أما الاعراض مثل فقد الشهية والغثيـان والقيئ تتطور فى فترة قصيرة عقب التعاطي للمواد السامة .

وطريقة الفعل المتخصصة لا تزال غير واضحة للأن فتلون البراز أو القيئ يشـير لوجود معدن في البراز الأسود أو الاسهال المدمـم والـذي يعـزي للمعـادن الآكلـة (Crooosssive (matel) والمسببة لقروح فى القناة المعد معوية ،جدول رقم (٣-٦) .

مع اضطرابات بالقناة المعد معوية مثل زيادة الدهون فى البراز(S tratorrhea) وهـذا ناتج لعدم الكفاءة نشاط أنزيم الليبيز(Li pase) خاصة مع مرضي البنكرياس الغير كفيء .

أما الكادميوم فيثبط بعض الأنزيمات و فى الانسان يثبط أمتصاص الكالسيوم .أمـا الالومنيوم خاصة فى العقاقير المضادة للحموضة فينتـج تغـيرات أيضيـة مثـل نقـص الفوسفات(Hypo phosphatemia) كما يرسيب الفوسفات فـى الأمعـاء ويمنـع أمتصـاص الفوسفور .

جدول رقم (٣-٦) : أعراض التسمم المعد معوي بالمعادن :

Symptoms الأعراض	(Metals) المعدن
Loss of appetite, nausea, vomiting abdominal pain فقد في الشهية و غثيان وقيء والم بالبطن	most metals معظم المعادن
diarrhea أسهال	Au , Ba , Cd , F,Hg ,Li ,Na , Sb , Sn , Th , Zn
constipaton إمساك	Ca , P , Pb
malabsorption امتصاص غير طبيعي	Al , Au , Be , Ca , Cd , Fe , Mg , Pb , Zn
gastro intestinal ulceration , necrosis قرح بالقناة المعد معوية وموت موضعي (تنكرز)	Ba , Bi , Cr , Fe , Hg , Na , Sb , Zn
gastro intestinal infections عدوي بالقناة المعد معوية	Au , Bi , Fe , Th

أما من الناحية الهستولوجية فإن الضرر يختلف من تقرحات عكسية و موت موضعيـي للخلايا و ترسب رصاص فى الأنوية كذلك ثقوب (Perforation) فى جدر الأمعاء ويحـدث فى نفس المساحة المتعرضة بقوة لأحماض قوية ولكن الضرر يكون أكثر من سطحى مـع ضمور الخملات كأستجابة لمخاطية الامعاء للمعادن . أما الرصاص فالكميات الكبيرة منـه تسبب فقد الشهية (Anorexia) وإسهال وإمساك (constipation) و مغـص قولونـي (Colic) و أنيميا .

أما الكالسيوم فيسبب أمراض طفيفة ، فيلعب دور هام في ضيق الأمعـاء(Obstruction .) خاصة فى الأطفال حديثى الولادة كما يستخدم لمنع كساح المواليد مواليد الشـهر الاول بعد الولادة (neonatal rickats) .أما الكالسيوم المحتوى على مواد حث الحموضة فتشارك

الباب الرابع

ديناميكية السموم والملوثات البيئية
خلال
الكبد وأستجابته لها

مقدمـــــــــة

عرفت إصابة الكبد بالسموم منـــذ عـــــام ١٨٩٠ و أهتمــوا بآليــات الترسيب الكبدى للسموم عقب التعرض لها (كالفوســفور الأصفر) و الخمــول الكبدى(بالتعرض للزرنيخ ورابع كلوريد الكربون و الكلوروفورم).

حيث يصل الإمداد الدموى الأساسى و ما يحملـــــه مـــن مـــواد غذائيـــة وجزئيات سامة ثم امتصاصها من المنـــاطق المختلفـــة للجهاز الهضمـــــــى خاصة القناة المعد معوية(Gastrointestinal duct) عن طريق الوريــــد البـــابى الكبدى الـــى الكبد بموقعه النموذجي و الذى يعد مرحلة وسيطة بين الجـــهاز الهضمى والدورة الدموية العامة ومن هـــذا الموقـــــع المتفرد يمكنه أداء الـــــدور الفعال فى التخلص مـــن السموم وطرحهــــا (Elimination) ســـواء من خلال تمثيلها بواسطة التفاعلات الأولية (Primary reactions) لجزئيـــات أكثر قطبية يتم اخراجها من خلال إحدى المسارات التالية :

- يتم إخراجها مباشرة من الجسم
- تنطلق من الدورة الدموية للكلـــى فتطرحها خارج الجسم عن طريق البول (حيث يلعب الكبد دورا ثانويا بالنسبة للكلى فى عملية الإخراج)
- تنطلق منه فى دورات متتابعة للدورة وهنا يمكن أزالتها بالافراز الصفراوى
- يقوم بتمثيلها من خلال التفاعلات الثانويه (Secondary reactions) حيث ترتبط خلالها جزئيات السموم بنواتج داخلية المنشأ مما يسهل عليها وسيلة نقلها وطرحها خارج الجسم وهو ما سيناقش تفصيلها فيما بعد .
- بالإضافة لإخراج المركبات خاصة العضوية الغير ذاتية يعاد

امتصاصها مرة أخرى وتدخل الدورة الكبدية (Eterohepatic cycle) مثلها مثل أحماض الصفراء وبعض الهرمونات وهنا يطول بقاءها بالجسم ولهذا يفضل إيقاف هذه الدورة ليتسنى سرعة التخلص منها وهو ما يحدث عند التسمم بمركبات الزئبق العضوية مثل ميثيل الزئبق حيث يتم إدخال مادة (Polythial resin) للقناة الهضمية فترتبط بمثيل الزئبق وتمنع إعادة امتصاصه فيرتفع تركيزه في الكبد الى ٥٠ ضعف تركيزه بالبلازما لسرعة ارتباطه بها بمجرد أفراد للصفراء وأنه إما أن يعاد امتصاصه من الأمعاء ويعاد للكبد بالدورة الكبدية الداخلية ويفرز بالبراز ، وعند إصابة الكبد تنخفض مقدرته على الإخراج .

يــزن الكبــد بالشــخص البــالغ١٢٠٠ - ١٥٠٠جــرام و ينقســم لفصين(lobes) بواسطة أخدود (groove) ويحاط الكبد بكبسولة من النسيج الضام تسمى بكبسولة جيلسون (Glisson's Capsule)وموظف مــع الغشــاء المصلــى الشفاف المبطن للتجويف البطنى :الصفـــاق (peritoneum). و (hilum : porto) الكبدية تم تعريفها جيدا فتوضح أين توجد الأوعية الدموية و قنوات الصفــراء و تدخل أحبال النسيج الضام للكبد فى منطقة (hilar) ولكــن أيضــا مــن الكبسولة و تتشعب بدون نظام وفى النهاية تكـــون قلـــب اللحمـــة المحيطــة لفصيصات الكبد الهرمية المنتظمة والشريان الكبدى والوريد البابى والأوعيــة اللمفية وقنيات الصفراء تتبع نفس المسلك والأسلوب فى التفرعات.

١-الاسلوب التشريحى لفص الكبد (الوحدة الوظيفيه)

١-١-ويعد الاسلوب الكلاسيكى العلمى لتمثيل العلاقة بين خلية الكبد والأوعية الدموية التى تمدها بالدم والنظام المرارى لها هو دراسة شكل فـــص الكبــد السداسى كوحدة وظيفية (Function unite) حيث تحاط كل وحدة بحاجز وفــراغ كيرنان (Kiernan) بنسيج ضام تترتب عليه عدة فصوص حول فراغ كيرنــان بينما الفصوص المتاخمة تفصل بحاجز كيرنـــان والمحتــوى علـــى أصغــر تفرعات للشرايين والأوردة من فراغ كيرنـــان و أصغـــر قنيـــات للصفـــراء والأوعية اللمفية والتى تبدأ عند النهاية العمياء فى الحاجز .

حيث يتوسط الفص الوريد الكبدى الطرفـــى (: Terminal Hepatic Veinule THV) حيث تترتب الخلايا الكبدية بنظام شـــعاعى (Cenytri lobulaily) فـــى شرائط أو أحبال بسمك خليتين حول النهاية الطرفيـــة للوريـــد الكبــــــدى الطرفى والمعرضة للدم من الوريد البابى (Portal vein) والشـــريان الكبــدى (hepatic artery) والمتدفق من خلال الفراغات الموصلة الداخلية عـــن طريـــق التجاويف الداخلية الكبدية (H. sinusoids) .

١-٢- فجدران هذه التجاويف ذات نفاذية للجزئيات الكبيرة نسبيا ليتـــم اخـــذ بعض الانيونات بواسطة البروتينات الناقلة، أما المركبات الغير أيونية فآليـــة نقلها غير مفهومة للآن بالضبط ، أما المواد المذابة فمن الممكن انتقالها مـــن خلايا الكبد للصفراء أو الدم من خلال عمليات نقل نشط وسلبى . أما الســموم ذات الطبيعة الليبيدية ففرصة نقلها ضعيفة جدا حيث يتم تمثيلها أولا لمركبــات

أكثر قطبية بالتفاعلات الأولية ثم يتم اقترانها ببعض المكونات الحيوية بالجسم (التفاعلات الثانوية) ليسهل اخراجها من الجسم .

١-٣- ويلاحظ أن شرائط الخلايا البرانشيمية تترتب في شكل خلايا كبدية عديدة الأضلاع(Polygonal hepatocytes) مثبتة بجوار بعضها ولها عمر يناهز تقريبا ١٥٠ يوم في حيوانات التجارب . وللخلية الكبدية تماسات هامة بأسطحها الثلاث الجانبية : واحد مع الجيب الدموى(Sinusoids) والثانى مع قنيات الصفراء والمسئول عن الأنتقال الصفراوى (Bilidry transport) والأخير مع الخلايا الكبدية الأخرى .

١-٤-ونواة الخلية الكبدية كبيرة مستديرة وتحتوى على واحد أو أثنين من النويات البارزة تتطور (polyploidy) مع تقدم العمر . وتتمركز الميتوكوندريا أو السيتوبلازم أو أنزيمات الميتوكوندريا والمتضمنة فى السلسلة التنفسية والشفرة التأكسدية وأكسدة الأحماض الدهنية وتخليق البروتين وأماكن هامة فى دورة حمض الستريك كما تلعب دورها فى التحكم فى اتزان الأيونى وتمثيل الماء .

١-٥-أما الريبوسومات فربما لا تتصل أو تشارك مع الأندوبلازم الشبكى والذى له مظهر رقائقى (lamellar profile) ولكنها تدخل فى تخليق البروتين خاصة الأليبومين كما أنها تخلق أنزيمات جلوكوز -٦- فوسفاتيز ودمج الجليسريدات الثلاثية والبروتينات إلى ليبوبروتينات والتى تفرز خارج الخلايا (exocytosis) .

أما الأندوبلازم الشبكىالخشن (Rough Endoplasmic Reticulum :RER) فيلعب دوره فى تكوين الجليكوجين(Glycogenesis) أما الأندوبلازم الشبكى الناعم (Smooth Endoplasmic Reticulum: SER) والذى لا يحتوى على ريبوسومات متصلة به فتكون تراكيب أنبوبية وعائية . ويتضمن الأندوبلازم الشبكى الخشن عمليات تمثيل البروتين والسكريات والليبيدات و التحول الحيوى للمواد الغذائية من خلال عملية الأكسدة والأختزال والتحلل المائى أو الأرتباط (الأقتران) مع مركبات حيوية لتسهيل خروجها من الجسم وخلال هذة التفاعلات تتحول المواد الليبوفيلية (المحبة للدهون) الى مواد هيدروفيلية (محبة للماء) و وظيفتة الرئيسية هى هدم الأسترويدات وتمثيل الكوليسترول

والبيلروبين والليبيدات الذائبة والفيتامينات والأحماض الدهنية والجليكوجيـــن المختزل .

أما الأندوبلازم الشبكى الناعم فيحتوى على أنزيمـــات الســيتوكروم ب-٤٠٠نظام (مونو اكسيجينيز) والمعتمد على السيتوكروم ب- ٤٥٠ أو الفلفيـن أدينين داى نيوكليوتيد المحتوى ايضا على أنزيم المونواكسيجينيز بدرجة أكثر من الأندوبلازم الشبكى الخشن. ويلاحظ أن بعض الأنزيمات تحــس المــواد الغريبة لاعطاء زيادة فى تزايد الشبكة الأندوبلازمية الناعمة وهــذة العمليــة عكسية فبعد ازالة الحث فان كمية الأندوبلازم الشبكى الناعمة تعود لمســتواها العادى .

١-٦-ويوجد عند محيط الفص الكبدى الفـــراغ البــابى (Pertal Space : Ps) والمحتوى على تفرعات من الوريد البابى(Portal vein) وشـــرين كبـدى.H) arteriole) وقناة الصفراء (Bile duct) ليمدوا قطاع (Secter) من الفص الكبــدى :الجيب الكبدى:الأسنة (Liver acini) بالدم شـــكل رقــم (٤-١): ولا يوجــد اتصال طبيعى بين أسنتين وخلايا الأسنة منحنية (Sinusoidal) لتلامس خلايـــا أشعة اخرى وبهذا الاتصال المكثف لخلايا الأســنة تكـون امتـداد يتصــل بأوعيتها الاساسية .

وتظهر بالأسنة ثلاثة مناطق دائرية (١،٢،٣) وإعتمادا على بعدهم عـــن الفرع الوعائى الطرفى الذى يمدهم بالدم يختلف نشاطهم التمثيلـــى ، فنشـــاط انزيمات التنفس عالى بالمنطقة (١) والقريبة من الوعاء المصدر الطرفى أمـــا المنطقة (٣) فغنية بالأنزيمات والمعتمدة فى على عملها على نيكوتيـــن أميـد داى نيكليوتيد المختزل ($NADPH_2$)

١-٧-أما الليسوسومات (Lysosomes) وجســم جولجــــى (Golgi apparatus) فتتمركز بين النواة وقنيات الصفراء وتعد الليسوسومات كمنظفات فـــى الخلية الكبدية وتحتوى على عديد من الأنزيمات المحللة مائيا وتلعب دورهـــا فى عمليات الجزئيات الكبيرة والتمثيل للمركبات داخلية المنشـــأ وخارجيــة المنشأ وتراكم المواد الغير المهضومة .

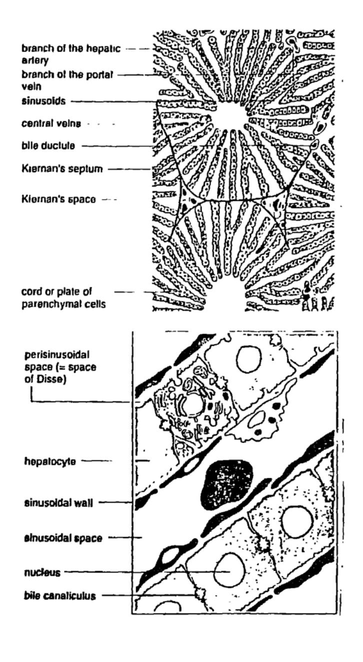
وربما تحتوى على بقايا مهضومة مثل الفريتين (Ferritin) والليبوفيوسكين (Lipofuscin) وصبغات الصفراء والنحاس ١-٨- أما جسم جولجى فيحتـــوى على بعض الليبوبروتينات منخفضة الكثافة (VLDL) فـــى أوعيتـــها المفـــرزة والذى يفرز خلال الجيوب الأسنية (Sinusoids) كما أنه يشترك فـــــى تخليـــق الجيلكوبروتينات والجدول التالى يوضح تجزئيـــات الليبوبروتيـــن وتركيبـــها ووظيفتها :

جدول رقم (٤-١) :تجزئيات الليبوبروتينية بالجسم وتركيبها ووظيفتها:

تجزئه الليبوبروتين	الوظيفه
كيلو ميكرون	ينقل الدهون من الأمعاء لأنسجة الجسم
ليبوبروتين عالي الكثافة	ينقل الكوليسترول من الأمعاء للكبد
ليبوبروتين منخفض الكثافة	ينقل الكوليسترول
ليبوبروتين منخفض الكثافة جدا	ينقل الجليسريدات الثلاثية من الكبد للأنسجة

١-٩-أما الأنيبيات الميكرونية (microtubules) والخيوط الدقيقـــة (micro fitaments) فتكون هيكل وعضلات الخلية فهما بالخلية الكبدية لهما أهميتـــهما الخاصة لتكامل التركيب الخاص بقنيات الصفراء .

أما الجيوب الكبدية الدموية (Sinusoids) فغير منتظمـــة و فراغاتـــها مملوءة بالدم تقع بين الخلايا الكبدية وتتصل بالوريد البـــابى فوريـــد الفـــص المركزى (Centrilobular v.). أما فراغ جدر الجيـــوب الدمويـــة والخلايـــا الكبدية فيسمى بفراغ ديسى (space of disse) ويحتوى على أليـــاف شـــبكية تساند وظيفتة ويندمجوا مركزيا مع الغشاء القاعدى لوريد الفـــص الوســطى وطرفيا مع الغشاء القاعدى للقنوات فى حاجز كيرنان.



شكل رقم (٤-١) : رسم تخطيطى لتشريح الكبد

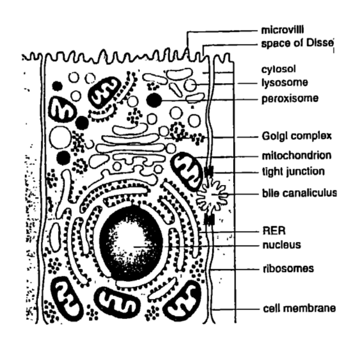
ويتكون الجدار الأسنى من خلايا أندوسيليال وخلايا (Kupffer) ذات النشـــاط الألتهامى وتكون خلايا الأندوسيليال عالية التثقيب (fenestrated) جدار يســمح بالتبادل التمثيلى النشط بين الدم وخلايا الكبد وهــذه الثقــوب تكيــف جــدار الأسنات وتسمح لبلازما الدم بالدخول الى الفراغ القبل آسنى (perisinusoidal) والذى يحتوى على خلايا مخزنة للدهون حيث تتضمنـــها عمليــات تخليــق وتراكم الدهون كذلك تمثيل وتخزين فيتامين (أ) وعملية تكوين الفيـــبروجين كما يساهم فى تركيب الأسنة شكل رقم (٤-٢).

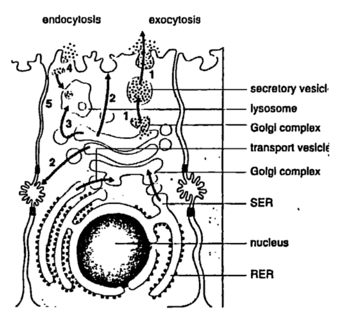
١-١٠-وتكون الخملات الدقيقة (microvilli) بالخلايا الكبدية مســئولة عــن أخذ النواتج الى عمليات استخدامها و أنفراد نواتج العمليـــة لـــبروتين الــدم والجلوكوز.

١-١١-أما نظام القنيات (Canalicular system) فيتكون من قنيات صغــيرة (± ١ ميكروميتر) وتتمركز فى الفراغ الخلوى بين خليتين كبيرتين وتقــذف الخملات الدقيقة الغير منتظمة فى القنيات ويســاعدها الخيــوط الدقيقــة . و مركزيا فالقنوات تبدأ عند النهاية العمياء وطرفيا ويقودو الى قنيات الصفــراء بالفصوص فى قنوات هيرنج (Hering) والتى تكون الأنتقال بيــن القنــوات الخلوية الكبدية وخلايا قنيات الصفراء . أما قنيات الصفراء (bile ductules) والمتمركزة فى الثالوث البوابى (portal triad) بالرغم من أنهم فــى بعــض الأحيان أيضا يكونوا فى الفصيص الطرفى. ويتكون من ٢ - ٦ خلايا مكعبــة طلائية لها خملات دقيقة قصيرة مرتبة حول المحفظة (lumen).

و الأنتقال من قنيات الصفراء لقناة كبدية صفراوية (inlrahepatic bile duct) يكون تدريجى. وكلما زاد قطر القنية تتغير الخلايا الطلائية من المكعبة الى العمودية. أما السيوبلازم فى هذه الخلية فقلما ما يحتوى علـــى فجــوات بينوسيتوزية (pinocytotic vacuoles) والتى تشير لأعادة أمتصاص نشـــط وأفرازى أيضا فتركيب قنيات الصفراء يتغير من قنوات صفرويـــة لأفــراز البيكربونات والكلوريد أو لأعادة الأمتصاص أو لأفراز الماء والاليكتروليتات والجزئيات الكبيرة تنتقل الى محفظة قناة الصفراء.

أما أعصاب (innervation) الكبد فــهى ســيمبثاوية وبــارا ســيمبثاوية والعصب المبهم (رئوى معدى) ينبة افراز الصفراء .





شكل رقم (٤-٢) : رسم تخطيطى يبين عصينات الخلية الكبدية:

أ ــ العصينات الخلوية الهامة

ب ــ عمليات الأنقسام الداخلية والخارجية

٢-الدورة الكبدية(Hepatic circulation):

٢-١-يوضح الشكلين التالين رقم (٤-٣) ورقم (٤-٤) كيفية وصـول الـدم للخلايا الكبدية ، حيث يتفرع الوريد البابى و الشريان الكبدى بداخل الفصوص في المنطقة البابية . ويحمل الوريد البابى حجم كبير من الدم مباشـرة الـى الأسنات ، أما الشريان الكبدى فيمد الدم بالأكسجين .

و على مستوى فصوص الكبد يكون الوريد البابى الطرفـى و الشـريان وتفرعات الشريان الطرفى ضفيرة (plexus) حول قنبات الصفراء .

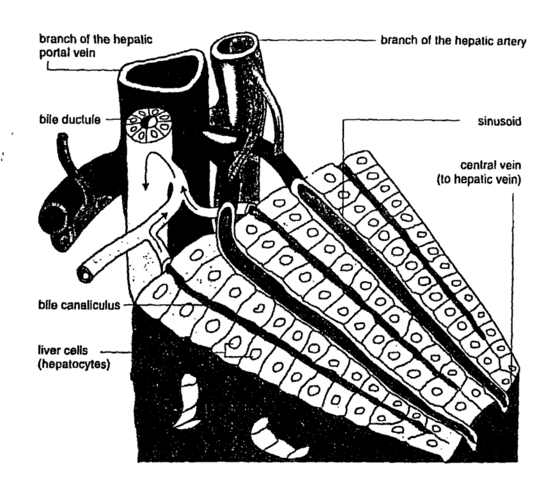
و يمر الدم الشريانى مباشرة أو غير مباشرة خلال الوريد البابى الطرفـى وهنا يمد الدم بالأكسجين و الغذاء والمواد المتكونة و يصـل الـى أطـراف الفصوص وتكون النتيجة أن الخلايا الطرفية تكون أغنى الخلايـا الممـدودة بالغذاء والأكسجين وهذا يشير مورفولوجيا لقاعدية عالية(Basophilia) وتراكم أكثر بالأطراف عن المركز .

أما الشعيرات الليمفاوية والموجودة فى كبسولة الكبد وفى المنطقة البابية (ولكن ليس خلال الخلايا البرانشيمية) ليس لها أى أتصال بفتحات مع الفراغ القبل آسنى(perisenusoidal) .

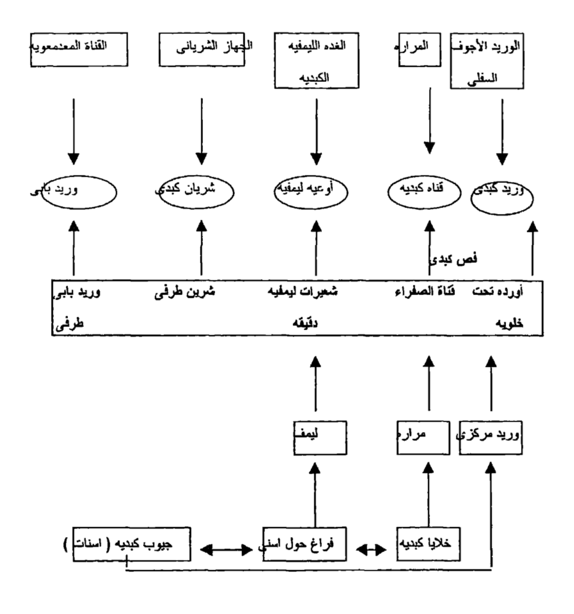
وتنتشر السوائل الغنية بالبروتين من هذه الفراغات الى الشعبات الليمفيـة فى الثالوث البابى حيث يتدفق الليمف خلال الشبكة الليمفيـة المكثفـة حـول الشرايين والأوردة فى الكبد دائما الى الأوعية اللمفية الكبيرة وفى النهاية الى الكبسولة حيث تتحد الأوعية اللمفية فى الوريد البابى الكبدى .

٢-٢-ويصل الأمداد الأولى بالدم للكبد من الوريد البابى ،شكل رقـم (٤-٥) والذى يجمع الدم الوريدى (venous blood) من الأمعاء فالكبد يتوسط بين قنـاة الأمعاء الدقيقة والدورة العامة فهو فى وضع مثالى ليلعب دوره فـى تمثيـل المواد الغذائية المأخوذة بالجسم والتمثيل الهدمى (Deteoxication) للسـموم الممتصة مع الغذاء .

وخلايا الكبد الابيسليومية هى وحدة تركيب الكبد ومعدة لوظائف متعـــددة لهذا العضو كالتخزين و الافراز والتمثيل و الاخراج .ونواتج التمثيل المتكونة بالتمثيل الكبدى سواء للغذاء أو السموم الغريبة ربما تنفرد فى الدورة الدمويـــة أو تخرج فى الصفراء (bile) ونواتج الفضلات الغير غذائية تنفرد من الكبـــد للدم وربما تزال من الدم وتفرز الصفراء.



شكل رقم (٤-٣) : شكل تخطيطى لأسنتين متتاخمتين والأمداد الدموى



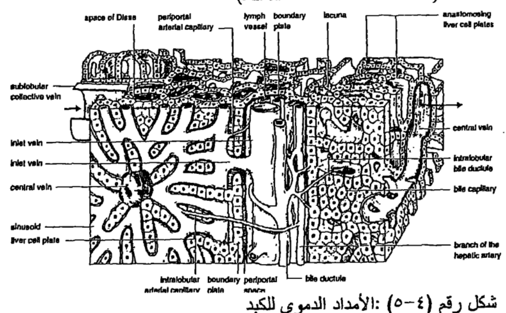
شكل رقم (٤-٤) : رسم تخطيطى يوضح الأمداد الدموى للكبد

والنتيجة النهائية ان الكبد يلعب دور ثانى للكلية فى الإخراج وفى نفس الوقت فدوره أهم دور فى كل الانسجة من حيث تكوين ممثلات للسموم الغريبة التى تخرج ، و طالما أن الإخراج الكبدى يعتبر أقل وضوحا عن الإخراج الكلوى واكثر صعوبة فى قياس مداه وهو ما أدى لأهماله حتى النصف الآخر من القرن العشرين .

٢-٣-جدر الجيوب الدموية (Sinusoidal walls) تعتبر منفذة بحرية للجسيمات الكبيرة ولكن عملية اخذ بعض الانيونات من الدم ربما يمكن تسهيلها بواسطة نقل البروتينات ، والآلية التى بواسطتها تتركز السموم والمواد الغير أيونية (noionic) بالكبد لم تزل غير واضحة .

أما المواد الذائبة فربما تنقل من الخلايا الكبدية للمرارة أو للدم بعمليات نقل نشط وسلبى ولكن بالنسبة لأغلب جزئيات السموم والمواد الغريبة الليبوفيلية فهناك انتقال قليل قبل التمثيل للمركبات القطبية .

و تمثيل هذه المركبات غالبا ما يرتبط بنظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxdase : MFO).



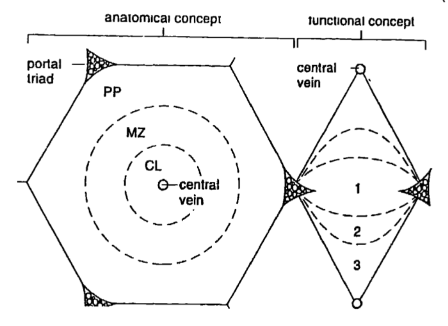
شكل رقم (٤-٥) :الأمداد الدموى للكبد

٣-العلاقة بين التركيب الكبدى والدورة الدموية الدقيقة :

٣-١-يوجد نوعان من الفصوص يمكن تميزها مورفولوجيا كما سبق و هى :

- الفص الكبدى الكلاسيكى مع الوريد المركزى في مركز الفص وفراغ وحاجز كيرنان والتى تعين حدود التركيب السداسى .
- الفص البابى(Portal lobule) والذى يكون مثلث مع الأوردة الثلاثة بمراكز الفصوص فى ركنها والمثلث الباقى فى المركز .

وبالاضافة لذلك فالقصور المورفولوجى الواضح للعالم الفسيولوجى رابابورت(Rappaport) أوضح القصور الديناميكى (الحركى) للدورة الدقيقة لأسنات الكبد حيث اوضح ثلاث مناطق دورية منفصلة لكل أسنة ، شكل رقم (٤-٦) :



شكل رقم (٤-٦) : قطاع عرضى لوحدة الكبد الوظيفية حيث الوحدة بالجهة اليمنى كما وصفها العالم الفسيولوجى (Rappaport)

حيث افترض تقليدا أن انسجة الفص الكبدى فى الوريد المركزى يتوسط الفص والأوردة البابية الثلاثة بالأركان تمثل وحدة الكبد الوظيفة

المورفولوجية والصفات الوظيفية للنسيج يعتقد أن حدودها تعين بواسطة دوائر وهمية حول الوريد المركزى وأن الموائمة المتخصصة للنسيج والمواد السامة تقدر بقوة صفاتها البيوكيميائية والمتوقعة كنتيجة للضرر الظاهر بهذا النظام المركزى .

وهذا ما دفع العالم الى دراسة الإمداد الدموى فى الفصيص الكبدى حيث وجد أن الدم خلال الفص يرجع خارجا لمنشأة الأصلى باكثر من واحد من مصادرة أى من الثالوث البابى بركن الفص ومن هنا طور أكثر الوظائف تعقيدا لجزئية برانشيما الكبد حيث أن برانشيمية الكبد تترتب في حلقات حول الأوعية الدموية المصدرة و تبدأ مع الوريد البابى كمحور طولى .

أما الحلقة (الطوق) الثانى فهو الأكبر ويحيط بالأول وعلى ذلك قسم الفص لثلاث مناطق ١ ، ٢ ، ٣ على اساس فسيولوجى وهو الأختلاف فى تراكم الأكسيجين والمواد الغذائيه الممدودة بالدم لهذه المناطق : فالخلايا بالمنطقة (١) تكون فى الموقع الأكثر تفضيلا يليها الموقع (٢) فالموقع (٣) والذى يتلقى المواد الغذائية والأكسجين ولكن بدرجة فقيرة نسبيا عن الاول.

ويحتوى موقع المنطقة (٣) على الوريد المركزى والذى سماة رابابورت بالوريد الكبد الطرفى والخلايا الكبدية بالمنطقة (١) أقرب للوعاء المورد أو المصدر مقارنة بالمنطقة (٣) والموجودة في طرف الأسنات (MA) .

وتستقبل المنطقة (٣) الدم المحتوى فعلا على نواتج التبادل من المنطقة(١) و المنطقة (٢) حيث المنطقة (٢) هى مساحة أنتقالية بين المنطقة (١) و المنطقة (٣) حيث تتأثر المنطقة (٣) كثيرا بالدورة الدموية (فقر دم (Anoxmia ischema)) حيث الأنوكسيا (anoxia) تعنى نقص الأكسيجين فى الدم أما الانوكسيميا فتعنى عدم تأكسد الأكسيجين في الدم و الأسكميا تعنى فقر دم موضعي ناشئ عن عقبات تعترض تدفقة أواحتقان(Congestion) أو أضطراب الغذائى.

٣-٢- أما بالنسبة لأحجام هذة المناطق الثلاث فتتغير باستمرار نتيجة النشاط الشريانى. و تصفىالشرينات محتوياتها فى الأسنات أو في الوريد البابى

الطرفى مباشرة أو خلال وهذه الدورة الدقيقة تنظم بالشرينات خلال التنبيـــة العصبي والهرموني وأملاح الصفراء وتتأثر بالمواد الغريبة والســموم التــى تدخل الآسنة .

٣-٣-وهناك فرق في أمداد الأكسيجين بين المساحة القبـــل بابيـــة و القبـــل وريدية فى منطقة الآسنات (M A) تعطي تدرج في المناخ الدقيق لها والتـــى تجعل امكانية لنشاط بعض الأنزيمات وهنا يمكن تقسيم منطقة الأسنات M A) (لثلاث مناطق هي :

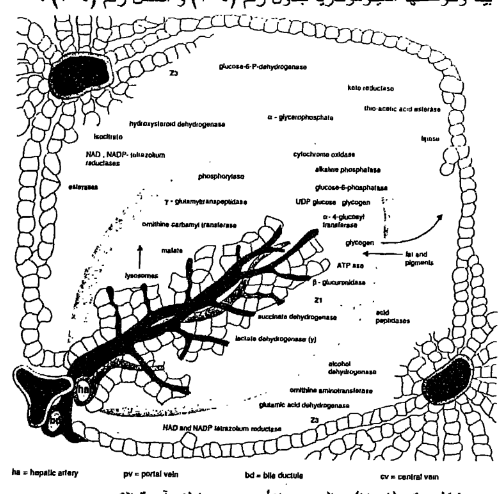
٣-٣-١-المنطقة ١ : وهى تتمركز قبل البابية وخلاياها نشطة فى تخليـــق الجليكوجين وأقتران المواد الغريبة و ألتقـــام الغـــذاء (pinocytocis) وتمثيـــل البروتينات و تكويـــن بلازمـــا البروتيـــن وافـــراز امـــــلاح الصفـــراء حيـــث تتعرض لأعلى لأملاح الصفـــــراء فـــى البـــلازمـــــا . ينتشـــــر توزيـــع الشــــبكة الأندوبلازميـــة الخشـــنة (R E R) بـــها كثـــيرا كذلـــك الميتوكوندريــــا مع قلة الجليكوجين ولها نشاط أنزيمـــــى عـــالى فـــى دورة حمض الستريك والسلسلة التنفسية .

٣-٣-٢-المنطقة ٢ : منطقة انتقالية بين المنطقة ١ ، ٣

٣-٣-٣-المنطقة ٣ : تكمن قرب الوريد بمركز الفص تحتوى على أوســـع قنيات الصفراء و كثير من الميتوكوندريا وأقل من الشــــبكة الإندوبلازميـــة الناعمة وتقوم بتخزين الجليكوجين ولها نشـــاط جليكولـــى وتكـــون الدهـــون والصبغات و تمثيل (أكسدة – أختزال) المواد الكيميائيـــــــة حيث تحتـــاج أنزيمات الأكســــدة للأكسيجيـــن والمرافق الأنزيمـــى نيكوتيـــن اميـــد داى نيوكليوتيد المختزل بنوعية (NADH, NADPH) وتحتوى خلاياها علــــــى كمية وافرة من الشبكة الأندوبلازمية الناعمة (SER) مع نظام الأكســـــدة ذو الوظيفـــة المختلطـــــة (MFO _ســـيتوكروم ب- ٤٥٠) و يســـبب والفينوباربيتـــال تزايد الشبكة الإندوبلازمية الناعمة مع نقص فى السيتوكروم ب- ٤٥٠.

كذلك فالتغيرات المورفولوجى المصحوبة بانتفاخ فى الكبد و زيـــادة فـــى حجم الخلايا الكبدية تأخذ مكانها الأول فى الظهور بخلايا المنطقة (٣) ثـــم تنتشر للمنطقة (٢)والمـــــواد التى تحت نظام السيتوكـــروم ب- ٤٥٠ ربما تكثر تمثيـــل الكيماويات . أما المواد التى تثبط اعادة توليـــد المرافـــق الانزيمى (NADPH) فانها بالتبعية تثبط التحول الحيوى كما أن هيدروكســـلة التركيبات الأسترويدية والأحماض الدهنية طويلة السلســـلة والأســـتيارات تعتمد على توســـط الانزيمات المعتمـــدة على NADPH .

وانهيـــــار الاحماض الدهنية عادة يأخذ مكانها بعملية اكسدة فى الوضع بيتا وتتوسطها الميتوكوندريا جدول رقم (٤-٢) و الشكل رقم (٤-٧) .



شكل رقم (٤-٧) : التوزيع الأنزيمى بمناطق آسنة الكبد

جدول رقم (٤-٢) : مواقع الأنزيمات فى فص الكبد

منطقة أكبر نشاط	الأنزيـــــــــــم
riportal	الفوسفاتيز القلوى ،الكحول د يهيدروجينيز ، سيتوكروم اكسيديز جلوكوز-٦- فوسفاتيز، لاكتات ديهيدروجينيز ،مالات ديهيدروجينيز ، سكسينيك ديهيدروجينيز
مركز الفص (centrilobular)	جلوكوز-٦- فوسفات دهيدروجينيز ، جلوتامات دهيدروجينيز

والاختلاف في السعه التمثيليه بينهما يعزى لحساسيتها المتخصصـــــه تجاه المواد السامه والكفاءه الغذائيه واضطرابات الـــدوره ومـــرض نقــص الفيتامينات (auitaminases) .

و يعنى تقسيم الاسنه لمناطق دورانية دقيقه لها تركيزات اكسيجين مختلفـه بأن تمركز الضرر الكبدى سوف يختلف بالميكانيكيـــه التـــى يســتند عليـــها التأثيرات العكسيه للمواد فتظهر الاضطرار ميكروسكوبيا فى البدايه بالمنطقــه (١) ثم فى المنطقه (٣) و اذا ما تأثرت المنطقه (٣) بأسنة اكثر من مثيلـــها بأسنه أخرى فإن الضرر قبل الوريدى (accentric) يتطور .

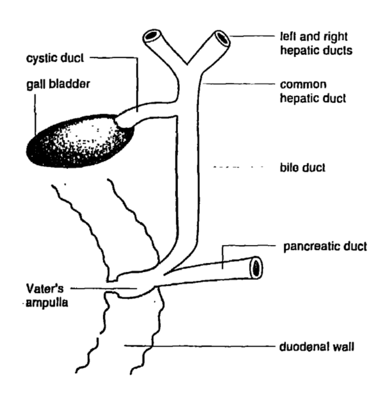
وتعتبر الميكروسومات الموجوده فى بالشبكة الاندوبلازمية الناعمة بـــالكبد هى المكان الرئيسى للتحولات الحيويه للمواد الكيماوية و العقـــاقير كوظيفـــه اساسية للكبد حيث يعتمد النظام على(NADPH) والاكسيجين خلال تفـــاعلات التمثيل .

٤ - تخليق الصفراء (Bile) وأفرازها كأحدى وظائف الكبد :

٤-١-الصفراء محلول مائى معقد من المكونات العضوية و الغـــير عضويـــة فالمكونات الاولية للصفراء تشمل صبغـــات الصفـــراء (أساســا البيلروبيـــن المرتبط) والاحماض الصفراوية وأملاحـــها والكوليســترول والفوســفوليدات

(ليسيثين ، Lecithins) والفوسفاتيز القلوى . وتقوم الصفراء باستحلاب و اعادة امتصاص الليبيدات الغذائية .

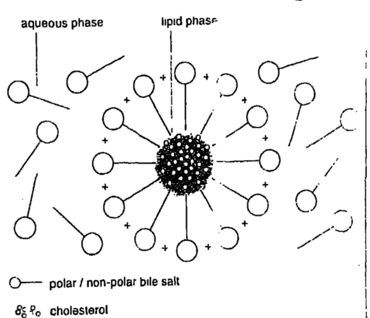
ويعد تكوين الصفراء أقل وضوحا عن تكوين البـــول . ويمكــن افــراز الصفراء بالخلايا الكبدية خلال قنوات الصفراء (Bile Canaliculi). ويعتقد أنــها ناتج انتقال نشط لعدة مركبات متأينة وناتج انتقال سلبى لعدة مواد مذابة والماء عقب التركيز أو التدريج الكهروكيميائى ، وتصرف الصفــراء فـــى مجارى الصفراء وقنيات وقناة الصفراء بينما تصفـــى الصفــراء الموجــودة بخارج الكبد بالقناة الصفراوية الكبيرة كما بالشكل رقم (٤-٨).



شكل رقم (٤-٨): مصافى الصفراء وكيس الصفراء

و الإفرازات النشطة للأنيونات و الكاتيونات تكون محكومة بالعديد من الميكانيكيات ولكن المركبات التى تفرز إفرازا نشطا غالبا ما تكون جزئيات ثنائية القطب (molecules amphipathic) و التى لها جزء قطبي وجزء غير قطبي في تركيب الجزيئي . وتتكون الأحماض المرارية من الكوليسترول حيث يُحكم تكوينها بكمية أحماض الصفراء المعاد امتصاصها بالكبد خلال الدورة البابية الكبدية وتقوم بكتريا القولون بتحويلها لأحماض مرارية ثانوية بعملية ديهيدرية (Dehydration) . وفى الكبد ترتبط الأحماض المرارية مع الأحماض الأمنية (جليسين و تايورين) مكونة من أملاح الصفراء حيث ملح حمض الجليسين له أهمية كمية خاصة ويلاحظ أن البكتيريا قادرة من أخرى على تحويل أملاح الصفراء إلى أحماض صفراوية و أحماض أمنية .

و تفرز أملاح الصفراء بالقنيات بعمليات النقل النشط وتشترك أملاح الصفراء معها وتكون ميسيلات مع الكوليسترول و الفوسفوليبيدات ، شكل رقم (٤-٩) . والتغيرات في حجم الميسيلات تؤثر على النشاط الإسموزى للمكون المفرز النشط فيسمح للإمداد بالماء إلى المرارة حتى يتحكم فيها .



شكل رقم (٤-٩) : تركيب الميسيلات المرارية

كذلك فالأحماض الصفراوية الاسترويدية ربما تؤثر على تدفق الصفراء بالتغيرات الوظيفية في غشاء القنوات وهنا تمتص أملاح الصفراء بالكبد (إعادة امتصاص) من دم الوريد البابي فى مرحلتة الأخيرة. وتؤثر أملاح الصفراء على نشاط أنزيم الليبيز البنكرياس و تنبة إفراز الأنزيمات البنكرياسية .

وبعد تخليق الأغشية الميكروسومية بالخلايا الكبدية فإن الدهون المرارية و الكوليستيرول و الفوسفوليبيدات تفرز بنظام النقل بالأنبيبات الدقيقة إلى قنيات الصفراء.

والأحماض المرارية (Bile acids) هي جزئيات متأينة ثنائية القطب داخلية المنشأ، و أقتران جزئيات السموم المحبة للنواة (الليبوفيلية) تعد كأمثلة لجزئيات ثنائية القطب لها أصل خارجي وقيمة معامل معدل التفكك (التأين pka) لأغلب هذة الأقترانات المفرزة بالصفراء وتكون في مدى ٣ - ٤ ولهذا فان هذه الإقترانات تكون أكثر من ٩٩% متأينة عند أس تركيز أيون الهيدروجين(pH) الفسيولوجى وهو ما يسهل الإنتقال النشط .

وكنتيجة لكلا الإفراز النشط والسلبي في الصفراء فإن محتويات الصفراء يمكن تقسيمها لمجموعات مختلفة فقد قسمها العالم Brauer إلى الأقسام التالية تبعا لتركيز هذه المواد في المرارة مقابل الدم :

<u>القسم (أ): Class A</u> : ويشمل المواد المذابة مثل الصوديوم (Na^+) والبوتاسيوم (K^+) و الكلوريد (Cl^-) والجلوكوز ومن العناصر الثقيله الملوثه الزئبق و الثاليوم و الكوبلت و السيزيوم حيث نسبتهم في الصفراء / دم قريبة من الوحدة و إفرازهم غالبا ما يكون سلبى فعلى سبيل المثال الزئبق لا يتركز في المرارة وعلية تكون المرارة هي المسار الرئيسي لإخراج مثل هذه المواد البطيئة الإخراج .

القسم (ب): Class B : ويشمل المواد المذابة والتي معدل نسبتها في الصفراء / الدم أكثر من ١٠ وتبلغ نسبة الصفراء / الدم أكثر

من ١٠٠٠ ، ١ مرة قدر الأحمـــــاض المراريـــة و الأمـــلاح المرارية. ويشتمل هذا القسم على الســـموم المـــواد الغريبـــة المنتقلة نقلا نشطا مثل إقترانات المـــواد الغريبـــة كالســـموم والأحماض المرارية و البيلروبين و سلفو برومو فيثالين ومـــن الملوثات البيئية الرصاص و الزرنيخ و المنجنيز.

القسم (ج): Class C : ويشمل المواد المذابة والتى معدل نســبتها فـــي الصفراء / الدم أقل من الوحدة وتشمل البروتينات والأنيوليـــن والسكروز والفوسفات والكروم و الذهب والحديد والزنك .

حيث تلعب حجم الثقوب والتدرج في التركيز وإعادة الامتصـــــاص الاختيارية دور يتراوح بين دور محدود لدور شديد (Conserve) في إفراز هـــذه المجموعة من المواد .

وإفراز الصفراء بخلايا الكبد لقنيات الصفراء ينساب خلال تفرعات دقيقة للقناة الصفراوية و التى بدورها تفرغ محتوياتها في القنـــاة الكبديـــة فتحمـــل الصفراء إلى كيس الصفراء (Gall bladder)و التى تلعب دورها كمخزن لتخزينها حيث يتعاطى الكائن الطعام .

و هنا تسبب الإفرازات الهرمونية قيام الكيس المرارى بإفراز محتوياتـــه في الأثني عشر خلال القناة العامة للصفراء حيث تسهل الأحماض المراريـــة امتصاص الليبيدات من الأمعاء الدقيقة (بعض الحيوانات كالفئران والحـــوت) (Whale) Dear ليس لها كيس صفراء وتنساب الصفراء بالاثنى عشر كلمـــا تكونت حيث يقوم الإفراز الهرمونى بتنبيهه الحويصلة لإفراز الصفراء خـــلال القناة الصفراوية للأثنى عشر .

والجدول التالى رقم (٤-٣) يلخص النشاطات المختلفة لكل من القنيات و المجاري مع الأخذ في الاعتبار تكون الصفراء في قنيات وقنوات Canaliculi) (& ductules :

جدول رقم (٤-٣) : تكوين المرارة في القنيات والمجارى

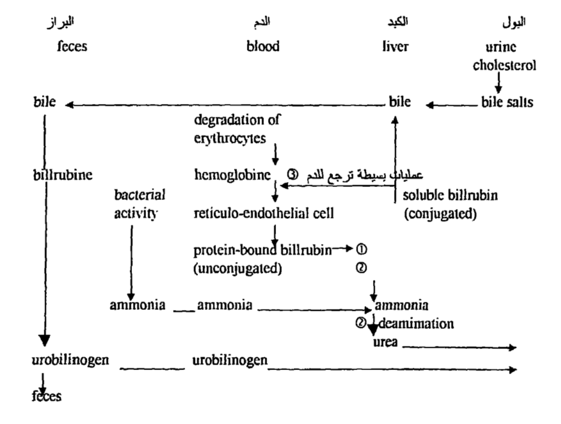
الموقـــــع	النشـــــاط	الآليـــة
القنيات Canaliculi	الإفراز النشط١ ــ صبغات المرارة	bile salt dependent
	٢ ــ أنيونات عضوية	bile salt dependent
	٣ــ أملاح مرارية	bile salt dependent
	٤ ــ المــــاء	bile-salt-independert-N^a/k -ATP-asc
المجاري ductules	٥ــ الاليكتروليتات	bile-salt-independert(N^a/k –ATP-asc
	إعادة امتصاص الاليكتروليتات	Secretin - mediated
	إفراز الماء	Secretin – mediated

٥-تخليق البيلروبين (Bilirubin Synthesis) كإحدى الوظائف الكبدية :

حيث يتكون البيلروبين من الهيموجلوبين المنفرد مـــن كـــرات الـــدم الحمراء ومن الهيموبروتينات الأخرى مثل سيتوكرومات الكبد و الميوجلوبيـــن ففي الكبار تتحول تقريبا ٦ جرام من الهيموجلوبين بالأكسدة الهدمية و تتكـــون يوميا ٣٠ ملليجرام من البيلروبين .

وإنتاج البيلروبين يأخذ مكانة فى خلايا نظام الطلائية الشبكية خاصـــة فى الطحال والكبد والبيلروبين الموجود فى البلازما يكون مرتبط بالأليبومين و الفا -١- جلوبيولين وينفصل البيلروبين عن بروتينات الدم بالقرب من غشـــاء أسنات الخلايا الكبدية و ينتقل بالبروتينات مثل اليجاندين (Ligandin) من غشـــاء الخلية إلى الطلائية الشبكية (ER) شكل رقم (٤-٩) .

والبيلروبين الغير مرتبط غير قطبى وذائب فى الدهون وإرتباطـــه مـــع حمض الجليكيورونيك بأنزيم جليكيورونيل ترانس فيريز كنتيجة لكونة أصبـــح قطبيا وذائبا فى الماء ولهذا يخرج فى الصفراء.



شكل رقم (٤-٩) :رسم تخطيطى يوضح تكون البيلروبين وأخراجه فى الصفراء

حيث يقوم الكبد بتخليق البيلروبين الذى يقترن بعد ذلك بأحدى المكونات الطبيعية ويفرز ضمن عصارة الصفراء مع الكوليسترول و أملاح الصفراء ، حيث يتم إزالة كرات الدم الحمراء العجوزة أو المصابة من مجرى الدم بابتلاعها بالخلايا البلعمية بالجهاز الإندوبلازمى الشبكى فى الطحال و الكبد و نخاع العظم (وفى حالة نخاع العظم يتكون البيلروبين من هيموجلوبين ناقص النمو بخلايا غير ناضجة ويسمى البيلرمبين المبكر . (Early labled Bilirubin) ثم يتحلل وينفرد منه الهيموجلوبين الذى يتأكسد الي ميثيموجلوبين) (Methemoglobin حيث تتحطم بعد ذلك سلسلة الجلوبين إلى أحماض أمينية و

يتأكسد الهيم (Fe^{3+}) الى بيلفردين (Biliverdin) رباعى البـــيرول فـــى الشـــبكة الاندوبلازمية بواسطة أنزيم هيم اكسيجنيز (Heme oxygenase) وهو ســـيتوكروم ب -٤٥٠ المحتوى على الأنزيم ذو الوظيفة المختلطة Mixed Function Oxidase) (MFO: حيث يكسر الرابطة في حلقة الهيم عند مجموعة الفـــا-ميثـــان والتـــى تتأكسد الى أول أكسيد الكربون (CO) ثم يختزل البيلفردين الى بيلروبين فـــى سيتوبلازم الخلية وفى وجود النيكوتين أميد داى فوسفات المختزل (N ADPH) ويلاحظ أن حوالى ٨٥% من البيلروبين (٣٠٠مللج/يوم) تتكون من تحطـــم كرات الدم الحمراء فى الطحال و الباقى (١٥%) فى الكبد و النخاع العظمى .

وتقوم نوعية من الخلايا الكبدية بتجزئة الهيم :

أ- خلايا كوبفير (Kupffer cells) : بالجهاز الاندوبلازمى الشـــبكى حيـــث تنتج البيلروبين من كرات الدم العجوز .

ب-خلايا برانشيمية الكبد (Paranchymal Hepato cytes) الموجـــودة بمجـــرى الدم .

وينتقل البيلروبين المتكون بالخلايا الاندوبلازمية الشـــبكية وبمواقـــع مختلفة الى الكبد مرتبط بزوال مصل الدم حتى يكون ذائب بالماء حيث ينقـــل كل جزيئى ذلال جزئيين بيلروبين وعند وصولها للغشاء الخلوى الكبدى ينفصل الزلال عن البيلروبين (حيث يعتبر التركيز العالى للزلال مرض اليرقان فـــهو الجهاز الناقل فلا يشعر باجهاد) وبعد انفصال الزلال يدخـــل الخليـــة ويرتبـــط بيروتينات Y & Z - Proteins حيث البروتين (Z) هو النـــاقل للسـيترول داخـــل الخلايا والناقل الرئيسى للجزئيات الكارهة للماء. وتظهر أهمية البروتينات فـــى امتصاص وتخزين البيلروبين.

وداخل الخلايا الكبدية يرتبط البيلروبيـــن عنـــد جزئيـــن مـــن حمـــض البروبيونيك بحامض الجليكورنيك فى وجود انزيـــم (Glucuronoide transferase) الموجودة بأغشية الشبكة الاندوبلازمية حيث يفرز مقترن و بشكل نشـــط الـــى صفراء أما عند إنفـــراده مرتبطـــا فـــى صـــورة بيلروبيـــن داى جليكورنيـــد (B.diglucuronide :BDG) فيتحلل مائيا ويختزل البيلروبين الحر بمجموعـــة مـــن البكتريا معطيا اليوروبلينوجين عديم اللون (Uraobilinogen) ثم ستيركوبلينوجين

(Stercobilinogen) حيث يعاد إمتصاصه فى جزئيات ويعـود لمجـرى الـدورة الكبدية ويفرز منها بنسبة ١% فى البول حيث اغلب صورة المرتبطة بالإنسان هى داى جليكيورونيك المرتبط والمتكون قرب غشاء الخلية ، أما الإقترانـات مع الكبريتات والزيلوز والجلوكوز ايضا يأخذ مكانه وكما سبق يفرز البيلروبين المرتبط بقنيات الصفراء و قناة الصفراء للامعاء الدقيقة ووصوله الى ببكتريـا القولون إلى يوروبلينوجين .

٦-الوظيفة الأيضيـة للكبـد : Liver Metabolic Functions(مطبعـة الازالـة (Elimination Function .

حيث يقوم الكبد بتوفير الطاقة اللازمة للحفاظ علـى مسـتوى ثـابت للجلوكوزبالدم بعمليتى تخزين كميات الجلوكوز الزائدة عن حاجة الجسم فـى صورة جليكوجين (نشا حيوانى Glycogen) و جليسريدات ثلاثية و تبلـغ ٢٠ % من كمية الجلوكوز المتعاطاه (أنسولين) حيث يستهلك ٢٥% منها فـى توفـير الطاقة اللازمة للحفاظ على مستواه وذلك فى خلايا العضلات والخلايا الدهنيـة أما باقى غالبية الجلوكوز (٥٥%) فيخزنها الكبد فـى صـورة جليكوجيـن أو يحولها لجليسريدات ثلاثية تخزن بالنسيج الدهنى على صورة دهون منخفضـة الكثافة(Very low Density Lipids :VLDL) فى صورة جسيمات كايلومايكرون ثـم تصل للكبد مرة أخرى بقايا الكايلومايكرون المحتوية على بقايـا جليسـريدات ثلاثية فقط لتحليلها مائيا و تحويلها لأحماض دهنية وتصديرها للأنسجة الدهنية

وخلال فترات الجوع (Starvation) أو الصيام (Fasting) فيقـوم الكبـد بالمحافظة على مستوى ثابت للجلوكوز وذلك بتكسير الجليكوجين و ان لم يكفى يقوم بتخليق سكر الدم (جلوكوز) من الاحمـاض الامينيـة و الجليسـريدات الثلاثية أو حمض اللاكتيك المتولد فى خلايا الدم الحمراء لسد بعض احتياجـات الجسم من الطاقة (فالجهاز العصبى المركزى يحتاج ١٤٥ جم جلوكوز/ يـوم و كرات الدم الحمراء تحتاج الى ٣٥ جم/ يـوم) بينمـا محتـوى الكبـد مـن الجليكوجين لا يزيد عن ٧٠ جم تف ببعض احتياجاتهما و الباقى يتـأتى مـن عمليات تخليق الجلوكوز . وتنتقل الاحماض الدهنية الغـير مأسـترة (Non - esterified fatty acids : NEFA) فى الدم .

و بإستمرار فترات الصيام لأكثر من ١٠ يوم يتكيف الجهاز العصبي المركزى لاستخدام الاجسام الكيتونية لانتاج الطاقة بينما لا تتمكن كرات الدم من ذلك وتعتمد فقط على الجلوكوز كمصدر وحيد لطاقتها حيث يتوقف تمثيل الجلوكوز إلى لاكتيك يعاد تحويلة لجلوكوز بالكبد ليعاد لكرات الدم الحمراء فى حين الخلايا الاخرى لهل القدرة على تمثيل الاحماض الدهنية و الاجسام الكيتونية .

وباستمرار فترات التجويع أو الصيام لفترات طويلة يحدث تخليق للجلوكوز و بنسبة > ٩٥% فى الكبد وتقوم الكلى بتصنيع ٤٠% من الجلوكوز بتحطيم الاحماض الامينية وانتاج الامونيا التى تطرح البول (حيث تقوم ايونات الامونيا بمعادلة ايونات الهيدروجين مما يؤدى لطرح كميات أخرى من ايونات الهيدروجين فتطرح اجسام كيتونية (Ketoacidosis). فى صورة معقدات اليكتروستاتيكية قطبية مع الالبيومين و بعضها يؤخذ بالخلايا الكبدية و يرتبط فى الخلايا بنوعين مختلفة من البروتينات Y . Z .

فالبروتين Y: غير متخصص تماما و مستواة يزيد عقب تعاطى الفينوباربيتال .

البروتين Z : أكثر تخصصا بعض الشئ و يوجد بتركيزات عالية عقب المعادلة بمادة Colifibrate وهى مادة خافضة لمحتوى الليبيد بالبلازما(Hypolipidemic Sub.) حيث تخفض من انتاج الليبيدات ذات الكفاءة المنخفضة جدا (VLDL) من الكبد وعليه يعلل محتوى البلازما من الكوليسترول والتراى جليسيريدات .

وبعض الاحماض الدهنية و الاسيتيل كوانزيم (أ) تتأكسد فى الميتوكوندريا بالخلايا الكبدية و تتحول معظم الاحماض الدهنية الغير مأسترة إلى معقد ليبيدى مثل الفوسفوليبيدات – استرات الكوليستيرول – التراى جليسيريدات والجليكوليبيدات وهذه النواتج تستعمل جزئيا لصناعة الخلية نفسها وللنمو الخلوى ولكن الجزء الاكبر يساهم الليبوبروتينات ويخرج للدورة بالفراغ القيل اسنى (perisinsoidal) والفوسفاتيدات مجموعة غير متجانسة وتحتوى على جزء قطبى (كولين – أو إيثانول أمين) وجزء غير مرتبط يحتوى على سلسلة الحمض الطويلة وتوجد أساسا فى الغشاء .

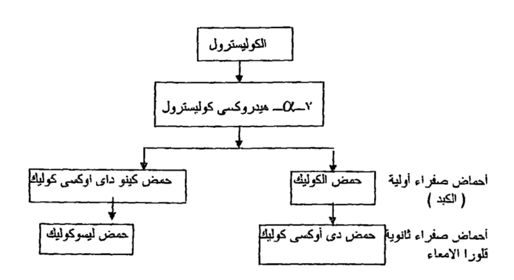
والكوليسترول كحول أستيرويدى له صفات لبيوفيلية وهو كمؤشر للاحماض المرارية والهرمونات الاسترويدية وهو بالخصوص فى الكبد و الامعاء و التى تخلق الكوليسترول فى الاجزاء الميكروسومية والكوليسترول السيستوسولى و الذى يخلق اساسا من الاسيتات .

و التخليق فى الكبد بواسطة تعاطى الكوليسترول بكثرة أو أثناء الصيام ويوجد فى الاغشية والصفراء صورة استيرولات حرة بينما يوجد بالبلازما والكبد وغدة والجلد فى صورة مأسترة . حيث تستمر انزيمات الاسترة عملها فى البلازما مع ليسيثين كوليسترول اسيل ترانسفيريز وهو انزيم مخلق بالكبد

الكوليسترول المنتج بالكبد يؤستر مع احماض دهنية طويلة السلسة حيث يتحول جزء منها لأحماض مرارية و تفرز فى المرارة ، شكل رقم (٤-١٠) .

أما الجليسريدات الثلاثية والمبنية من جزئيات الجليسرول ذات مجاميع الهيدروكسيل والمأسترة بانزيم (Triglyceride Synthetase) لمدى واسع من الاحماض الدهنية ففى الخلية تتحلل الجليسريدات الثلاثية بانزيم الليبيز.

وأكثر من ذلك فالجليسريدات الثلاثية تتكون من مصدر للطاقة بتكوين استيل كوانزيم (أ) . والكوليسترول و الفوسفوليبيدات و الجليسريدات الثلاثية كلها مواد لا تذوب فى الماء و نتيجة لذلك لا توجد فى البلازما فى صورتها الحرة ، وإنتقالهم يتم بالليبوبروتينات. فالصفات الفيزيوكيميائية لليبوبروتينات تتحدد جزئيا بتركيبها الدهنى والتغيرات فى محتواها البروتينى ومجموعة واحدة من الليبوبروتينات وهى الليبوبروتينات عالية الكثافة (HDL) تهاجر مع الفا -١- جلوبيولين فى مجال كهربى بينما المجموعة الاخرى وهى الليبوبروتينات منخفضة الكثافة (LDL) والتى تهاجر مع بيتا - جلوبيولين والمجموعة التالية تتكون من الليبوبروتينات العالية الانخفاض فى الكثافة (VLDL) والمجموعة الرابعة و هى الكيلوميكرونات (Chylomicrons) .



شكل رقم (٤–١٠): تحول الكوليسترول لأحماض الصفراء .

التحولات الحيوية كوظيفة كبدية (Liver Biotransformatoin):

وهى وظائف يقوم بها الكبد فى صورة تفاعلات لتحوير و اشتقاق (Derivatization) العديد من المركبات الكيمائية العضوية التى تدخل الجسم (غذاء – أدوية – ملوثات) بغرض تسهيل اخراجها و طرحها من الجسم و تحدث هذه التفاعلات التحويلية على الشبكة الاندوبلازمية فى خطوتين :

١–فى صورة تفاعلات أولية (Primary reactions) :

أو ما يسمى بالتمثيل من النوع (Metabolism Phase I) حيث يتحول المركب السام الغريب من خلال تفاعلات أكسدة او أختزال أو تحليل مائى أو تشابه الى ممثلات هذه المركبات فى صورة كيميائية محتوية على روابط هيدروكسيل أو كربوكسيل أو أمين أو سلفهيدريل .

٢-فى صورة تفاعلات ثانوية (Secondary reactions):

أو ما يسمى بالتمثيل من النوع (Metabolism Phase II) ويطلق عليها تفاعلات الاقتران (Conjugation reactions) حيث يقترن بنواتج التفاعلات الاولية بأحدى المكونات بالجسم المحبة للماء فتصبح أكثر ذوبانا ويسهل اخراجها. وسيأتى شرحها لاحقا بإسهاب .

والتمثيل الهدمى (Degradative Metabolism) حيث يتمثل العديد من السموم الليبوفيلية (الكرباميات والفوسفات والفثالات والفينوكسيات والميكوتوكسينات و (Plasticizers) قبل اخراجها وتنهار لنواتج فى صورة جزئيات صغيرة اكثر قطبية ربما تفرز أو تخرج مباشرة حيث تكون أكثر استعداد للاخراج عن المركب الاصلى ومعدل اخراجها يكون انعكاس لمعدل تمثيلها وعموما لصغر حجم جزئياتها تخرج بالبول وقليل منها بالصفراء والمتطايرة منها تخرج مع هواء الزفير (Expiration)

أما التمثيل التأكسدى (Oxidative metabolism) : فغالبا ما يكون ببعض لجزئيات السامة كالهيدركربونات الحلقية و عديدة الحلقات مادة للانهيار التمثيلى فالسموم الحلقية تمثل لجزئيات أكثر قطبية بعملية أكسدة تضيف مجاميع هيدروكسيل الحلقة.

ويعد نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) أهم العوامل المؤكسدة للسموم بالكبد ونواتج هذه التفاعلات الانزيمية ربما تكون قطبية بدرجة كافية لتخرج بمعدلات اقل مما قبل اقترانها بالمجاميع الاكثر قطبية مثل حمض الجليكورونيك ولكن كثيرا ما تكون السموم الهيدروكسيلية كمقترنات وعندما تخرج كافرازات فى الصفراء ربما تتحلل فى الأمعاء قبل إخراجها بالبراز (حيث أن الاقترانات غالبا ما تخرج بالبول) .

أما جزئيات السموم الفقيرة التمثيل فان عملية الهلجنة (Halogenation) تعد طريقة بسيطة جدا لتثبيط كلا من الانهيار الفسيولوجى و الحيوى للهيدروكربونات الحلقية وعديدة الحلقات وفى نفس الوقت تزداد الليبوفيلية والوزن الجزيئى وتنخفض درجة التطاير وهو ما أدى لوجودها بكثرة فى البيئة لمعدل ثباتها العالى وميلها العالى للتخزين بالانسجة الدهنية والكبد تبعا لدرجة

هيدروفيليتها كما أن بعض هذه المركبات خاصة المبيدات مثل ددت و الديلدرين و الميركس و الكيبتون و البنرين عديد الهالوجين و البيفينولات و النفثالينات حيث ذرات الهالوجين بمواضع نموذجية تمنع تمثيلها كذلك مع المركبات عديدة الكلور أو البروم أو البيفينولات التى لا تفرز أو تخرج تخزن بالانسجة الدهنية .

أما جزئيات السموم و الملوثات البيئية الفقيرة جدا فى تمثيلها فتخزن بتركيزات عالية بالكبد والأنسجة الرخوة (Lean tissues) وتخرج مع البراز لاتزانها السلبى مع الصفراء والمكونات المعوية وقد توجد آثار قليلة منها في البول .

٧-الدورة البابية (Enterohepatic circulation):

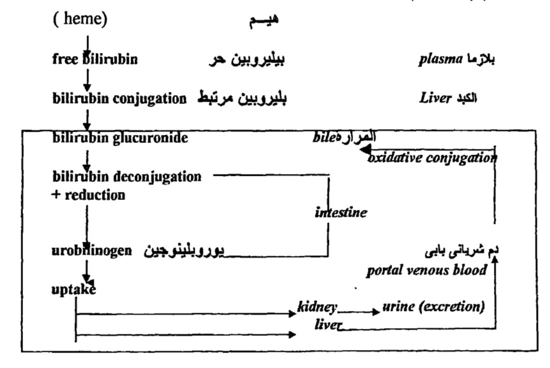
ربما تظهر المركبات الليبوفيلية فى الصفراء وبتركيزات منخفضة قبل التمثيل (Metabolism) وكما يتوقع فان المركب والممتص من الامعاء الدقيقة بعد هضمه فيمكن اعاده امتصاصه من الامعاء إذا أفرز في المرارة قبل أي تغيير في تركيبه الجزيئى .

و بالأضافة للإقترانات المفرزة في المرارة ربما تتحلل بالكائنات الحية الدقيقة في الامعاء الدقيقة (Microflora) و الجزء الأجليكوني (Aglycone) ربما يعاد امتصاصه فمعظم المواد المعاد امتصاصها من الامعاء تعود للكبد خلال الدورة البابية (Circulation Portal) ، و طالما ان جزء من الصفراء اعيد امتصاصه من الأمعاء ورجع للكبد ، فإننا نقول ان عندنا دورة (Enterohepatic circulation) الهرمونات فجزئيات الأحماض المرارية تمر علي الاقل بعشر دورات (Ent. H.C) قبل أخراجها في البراز ، فعندما تمسك أو تلتقط هذه المواد الغريبة والسموم في هذه الدورة فان نصف حياتها البيولوجية وتأثيرها علي الكبد ربما يزداد معنوية .

١-الدورة الكبدية البابية فى الحالة العادية :

تتلامس أملاح الصفراء (من المرارة) فـــى الامعـــاء الدقيقـــة مـــع الكوليسترول و الفوسفوليبيدات فى صورة سيبلات و فـــى اللفـــائفى (ileum) و القولون الغريب (Proximal) فانها تنهار بالبكتيريا و تمتص بالدم البابى وتمتـص الخلايا الكبدية أحماض المرارة المتكونة وتربطهم لتكوين أملاح أخرى . ثـــم يفرز مرة أخرى فى صورة ميسيلية بالمرارة. وتدخل أملاح الصفـــــراء هـــذه الدورة الكبدية البابية الدموية ٢-٥ مرات/يوم .

والبيلروبين المرتبط يمرر خلال القناة المعوية وهنا يتحول بالبكتيريـــا الى يوروبلينوجين اعلنها يتهدم بالبكتيريا ويفرز فى البراز معطيـــا لـــه لفتـــة الطبيعى. حيث ١٠ ـــ ١٥% من اليوروبلينوجين المعوى يعاد امتصاصه مـــن اللفائفى والقولون إلى الدورة البابية وأغلبه يأخذ بخلايا الكبد ثم مـــرة أخـــرى يفرز فى المرارة كبيلروبين وهذا يشمل الدورة البابية الكبدية للبيلروبين ، شكل رقم (٤-١١) .



شكل رقم (٤-١١) : للدورة الكبدية البابية للبيلروبين :

و حوالى ٢٠ % من اليوروبلينوجين المعاد امتصاصه يظهر في الدورة العادية ويفرز بالبول.

وتتمكن الخلايا الكبدية من أفراز المركبات الغريبة كالسموم خلال الصفراء والمواد الليبوفيلية تدخل المرارة من خلال الانتشار السلبى في حين المركبات الغريبة كالسموم و الملوثات القطبية تنتقل أساسا بعمليات النقل بالمواد الحاملة الوسيطة (carrier - mediated) و التى تحتاج لطاقة .

و تفرز الجزئيات الذائبة فى الدهون و الموجودة فى الطور المائى للبلازما أساسا خلال الكلية و بنسبة قليلة فى المرارة .

والمركبات الغريبة القطبية كالسموم أو الملوثات أو العقاقير و كذلك المواد داخلية المنشأ والممثلات ذات الكتلة الجزئية بين ٣٠٠ - ١٠٠٠ عادة ما تفرز بكميات كبيرة فى المرارة .

وبعض المركبات السامة و السموم البيئية تفرز عقب أقترانها بحمض الجليكيورونيك بانزيمات جليكيورونيل ترانسفيريز الميكروسومالية . فالجليكيورونيدات أكثر ذوبانا فى الماء ومعتمدة فى اعادة امتصاصها بالأمعاء و عقب تحللها مائيا بانزيم بيتا-جليكيورونيديز البكتيرى فان المواد الاكثرليبوفيلية تعود مرة أخرى و يعاد امتصاصها بالانتشار السلبى خلال مخاطية الامعاء الليبيدية إلى الوريد الدموى البابى أو تفرز فى البراز .

وتحدث اعادة الامتصاص للمركبات و المواد الغريبة التى دارت مع الدورة البابية الكبدية .

و تعتمد أهمية هذة الدورة على كمية المواد المفرزة للصفراء ، فإذا كان الافراز كافى بالصفراء و اعادة الامتصاص مؤثرة فإن تأثير جرعة من مركب أو عقار معين يمتد كما فى حالة مركب ديجتوكسين بالأنسان .

و ربما ينتج أيضا فى بعض الحالات زيادة ثانية فى مستوى البلازما لبعض المواد فقى المركبات ذات الكتلة الجزئية أقل من ٣٠٠ فانه يلاحظ

افراز تتوسطة الصفراء لأنواع مختلفة و اعادة الامتصاص للمـــواد ذات الصفات الكوليفيليك (Colephilic) يأخذ مكانـــها فـــى القنـــوات الكبـــيرة الصفراوية . و مثل هذا الامتصاص ربما يعتبر زيادة اذا ماأتلفت مخاطيـة الحويصلة المرارية.

وغالبا ما لعب الأحماض الصفراوية دور هام فـــى الانتقـــال الكبـــدى المرارى للمواد الغريبة والسموم فإفرازها يعتمد على أحماض المـــرارة و إذا كانت الاحماض غير كافية لأنبوبية قناة المرارة المشـــتركه Cannulation of) Common bile duct) لافراز المرارة وهنا فان هذه المواد والتـــى تعتمـــد فـــى افرازها على الاحماض المرارية ربما (ديجتوكسين) .

٢- الدورة الكبدية البابية تحت تأثير المواد الغريبة :

يمكن أن يؤثر تعاطى المواد الغريبة كالمواد الكيمياوية و السموم علـــى الدورة الكبدية البابية من خـــلال الانتقـــال الكبـــدى المـــرارى (Hepatobiliary transport) أو اعادة الامتصاص المعوى (Intestinal reabsosion) . فالمواد التـــى تحت الانزيمات الميكروسومالية بالخلايا الكبدية يمكن أسراع أو خفض أفرازها المرارى للمواد الذائبة فى الصفراء .

فعلى سبيل المثال الفينوباربيتال و بنزو (α) بيرين ، الأسبيرولاكتون (Spirolacton) وكيماويات أخرى يمكنها بأن تزيد معدل الأفراز وهى قـــادرة أن تعمل ذلك بزيادة التحول الحيوى كما فى حالة البيلروبين داى ايثيـــل اســـيتيل بسترول (Diethyl stilbestrol) و الديجتوكسين (Digitoxine) و الأندوميثاسين (Indo -methacin).

فبعد المعاملة المسبقة بالفينوباربيتال فإن السلفو برومو بـــنزين يفـــرز بسرعة بسبب زيادة الأقتران بالجليوثاثيون و سعة الافراز يمكن ايضا أن تزيـــد بأسراع النقل الكبدى المرارى وهو ما تم شرحه للعديد من المواد الذائبة فـــى المرارة (Bile - Soluble - Subs.) والتـــى تشـــمل الايوســـين (Eosin) و الـــداى بروموسلفيثالين (Dibromo sulfthaline) و التى لاتمثل .

والمحثات الاخرى مثل الهيدروكربونات المعكوسة و التى تشمل البيفبولات المعكوسة تخمد الافراز المرارى للمواد الغريبة بتداخلها مع امداد الطاقة للخلايا الكبدية. و الأخماد ربما أيضا يكون سببه تثبيط التحول الحيوى أو بواسطة تعاطى المواد المخدرة مثل داى إيثيل أثير.

و تؤثر الدورة البابية الكبدية على التوزيع والتحول الحيوى و الآزالة للمواد الكيميائية المتاحة لها فاذا ما دخلت هذة الكيماويات أو المواد السامة الدورة البابية الكبدية فهنا تدخل للدورة الدموية الجهازية وبالتالى تطول فترة نصف حياتها ($t_{0.5}$) كالديجتوكسين و ميثيل الزئبق .

كذلك تتمكن ايضا الدورة البابية الكبدية من ازالة بعض المواد قبل الجهازيه (pre systemically) و لهذا لا تصبح متاحة جهازيا على الاطلاق. وعندما توجد هذه المواد بتركيزات عالية فى البلازما تجد طريقها لأعضاء أخرى بالمرور (بالتفويت) من الدورة البابية الكبدية وهذا يفسر كيفما بعض المواد تؤخذ مع الغذاء فى الحيوانات الحاملة (Pregrant) وربما تصل الى كبد الاطفال (Liver fetal) وخاصة فى الأمعاء .

ويمكن للدورة الكبدية أن تعزز تأثير النشاط البيولوجى للمواد النشطة فى الدورة فالبنسلين على سبيل المثال يفرز فى الصفراء على صورته النشطة و هو ما يزيد فاعليتة فى معاملة التهاب القولون (Cholangitis) .

فالتركيزات العاليه من المواد الغريبه فى الدوره البابيه ربما أيضا تزيد من خطورة التأثيرات السامه ، فعلى سبيل المثال الهيدروكربونات الأروماتيه عديدة الحلقات ربما تؤدى لأورام فى الكبد (L. tumors) ، فالبرومو بنزين يؤدى لتتكرز بالكبد و حمض الليثوكوليك (Lithocholic) يؤدى لتلف كبير و تدهن كبدى ثم احتباس للصفراء .

والتأثيرات السامة لهذه المواد الكيمائية و التى تأثيراتها تكون خارج الدورة البابية يكون أخذها ضعيف من الدورة الدموية العامة إلى الدورة البابية مثل داى إيثيل ستيل بسترول (Diethyl etilbestrol : DES ,) أو فاعليتها تدعم و تقوى ما اذا كان العكس يحدث : الرجوع من الدورة البابية الكبدية الى الدورة

الجهازية العامة وفى هذا المسار تكون الدورة البابية الكبدية هامة لفاعلية المواد المانعة للخلفه (Countra ceptives) و الديجتوكسين .

وبالدورة البابية الكبدية فان الجليكوسيدات تعود الى الدورة الجهازية العامة للمكان الذى تعطى فيه زيادة فى التأثيرات الكلية السامة (Cardiotoxic effect) اذا كانت موجودة فى البلازما بتركيزات عالية .

٨-أجهزة الكبد الناقلة لأفرزات الصفراء العضوية :

أ- جهاز نقل الأحماض العضوية كوظيفة أساسية للكبد: و التى تم دراستها و اختبارها بالحقن الوريدى بمادة سلفو بروموفيثالين (Sulfobromo phthaline: SBP) أو أخضر الأندوسيانين (Indocyanine green : ICG) حيث بعد ٣٠ دقيقة تؤخذ عينة من البلازما لتقدير أى منها بعد حقنه حيث لا يوجد لها اثر لافرازها بالصفراء وهنا يكون الكبد قد قام بوظيفتة كما ينبغى .

ب- جهاز نقل المواد المتعادلة و أخراجها : فنجد أن ٥٠% من المركبات العضوية الطبيعية تفرز بالصفراء خلال ساعتين بهذا النظام .

ج- جهاز تنظيمى لنقل و افراز المعادن للصفراء : فالرصاص مثلا يفرز للصفراء حينما تكون تركيزه بالصفراء للبلازما ١٠٠ و يلاحظ أن المركبات ذات الوزن الجزيئى الصغير يكون افرازها بالصفراء أقل ما يمكن و العكس بالمركبات ذات الأوزان الجزيئية الكبيرة فان اقل تركيز منها يمكن تقديرة بالصفراء ، فبروتين سيتوبلازم الكبد (Ligandine & protein) له قابلية عالية لعديد من الاحماض العضوية وهو هام لنقل الايونات العضوية فيرتبط هذا البروتين بمركبات الآزو المسرطنة أو الكورتيكوأستيرويد (Cortico steroid) فى حين يرتبط الكادميوم ببروتين الميتالوثيونين (Metalothionine) بالكبد والكلية .

ويلاحظ أن نظام الاخراج الكبدى غير كامل التكوين بحديثى الولادة والذى له أثره الفعال فى زيادة حساسيتهم عن البالغين لبعض السموم ، فمركب بيوبام (Puabam) يبلغ سميته ٤٠ مرة بحديثى الولادة عن البالغين لعدم مقدرة الكبد على ازالتها من البلازما فالزيادة فى الأخراج تساعد على خفض السمية

للعديد من السموم و ربما يعزى ذلك لعدم نمـــو آليـات تكويـن الانزيمـات الميكروسومية و تطور ميكانيكة الاخراج .

كما يلاحظ أن المواد المحفزة للأنزيمات الميكروسومية تزيد من إنتـاج الصفراء مما يقلل بدوره من ســمية العديـد مـن المركبـات السـامة مثـل الجليكوزيدات القلبية (Cardiac glycosided) السامة للقلب كذلك مركبات الزئبـق و من أمثلة هـــذه المــواد المحفــزة : ٣, ٤ بينوبــيرين (4,3-Penopyrine) و مركب٣- ميثيل كولا نــثرين (3- methyl Colanthrene) و الاســبيرونولاكتون (Spironolacton) و مركـب بريجنــدون-١٦-كـاربونتريل (Pregnendon -16- carbonitrile) .

فآلية الآستيرويدات المحفزة (اى مركب:Spironolactone) ترجع لزيـادة الإفراز المرارى علاوة على أن تمثيل الاسترويد بالجســم الــى ثيوخــلات ، وكانريون (Canreone) حيث ترتبط الثيوخلات بالزئبق فتقلل تركـــيزه الكلــى بالجسم فيحميه من التسمم.

الباب الخامس

تقسيم السموم و الملوثات البيئية

تبعا

لمكان إصابتها للكبد

مقدمة

برغم وظائف الكبد الايضية والإفرازية إلا أنـــة ضعيــف للغايــة للمواد المؤذية له (harmful) وهذه حقيقة بالاخص مع الخلايـــا البرانشــيمية العالية التكشف (highly differentiation) والتى تسمح للعضو بانجاز وظائفــة المتخصصة .

وتتضارب الوظائف الكبدية فاذا ما حدث تتداخل مع عمليات التمثيـــل بالخلايا الكبدية أو افراز الصفراء عقب التعرض الحاد أو المزمـــن للســموم الكبدية تكون النتيجة اضـــرار حـــادة كالســمية الخلويــة (Cyto toxic) أو الاحتباس المرارى (chole static) أو اضرار مزمنة مثل الالتـــهاب الكبــدى المزمن و موت موضعى (تنكرز) تحت حاد بالكبد او يتدهـــن (steatosis) أو تفسفر الدهون(phospholipidosis) أوالتليــف (cirrhosis) ، أوأذى بالاوعيــة الكبدية (hepats vascular lesions) أو أورام (Tumors) أوأضـــرار ورميــة محبية (granulomatous lesions) .

الفصل الأول

١-كيماويات تسبب تغيرات بالخلايا الكبدية :

١-١- موت خلايا الكبد

١-١-١- تلف الميتوكوندريا

١-١-٢- تلف الليسوسوم

١-١-٣- تثبيط تخليق البروميد

١-١-٤-الارتباط مع الجزئيات الكبدية

١-٢- تراكم الدهون

١-٢-١- تخليق وافراز الجليسريدات الثلاثية

١-٢-٢- اضطراب الوظيفة الكبدية :

١-٢-٢-١- زيادة تخليق الاحماض الدهنيـــة

١-٢-٢-٢-خفض أكسدة الاحماض الدهنيـــة

١-٢-٢-٣-نقص انتاج الليبوبروتينات

١-٢-٢-٤-التداخل مع الاكسدة الميتوكوندرية للاحماض الدهنية .

١-٢-٢-٥-تثبيط تخليق البروتين

١-٢-٢-٦-التداخل مع الميثونين والكوبلين

١-٢-٢-٧-اتحاد عدة عوامل

١-٢-٢-٨-التداخل مع تخليق البروتين

كيماويات تسبب تغيرات فى الخلايا الكبدية

١-١- ومن الاهمية بمكان الاخذ فى الاعتبار فى هذا الصدد صعوبة تقسيم المواد الغريبة السامة كبديا تبعا للآليات الخاصة بتأثيراتها السامة ، فالمعلومات ليست كافية لكل آلية. والجدول التالى يوضح المواد الغريبة والعقاقير الشائعة وتأثيراتها الكبدية .

جدول رقم (٥-١) : أمثلة لبعض المواد الكيمائية التى تحث علات القسم الكبدى :

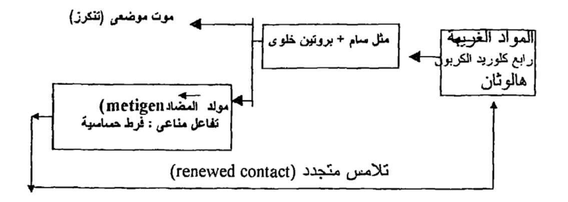
العلة (الاضطراب)	المواد المحثة
التهاب كبدى حاد (acute hepatits)	أيسو نيازيد (isaniazid) ، ريفامبيسين (rifampicin) ميثيل دوبا – ميثوتركسات – سيكلوسبورين (أ)
التهاب كبدى شديد	أسيتامينوفين – هالوثان
التدهن الكبدى (steatosis)	تتراسيكلين – ميثوتركسان
احتباس الصفراء (cholestasis)	هرمونات جسنية (استيروجين) اندروجين (androgens) بروجيسترون (progesterone) – كلوروبرومازين (chloropromazine) – تولبيوتاميد (tolbutamide)
التهاب كبدى مزمن (chronic hepatitis)	أوكسى فينيساتين (oxyphenisatin)
تليف كبدى	استرويدات مثبطات التبيض (ovulation inhibitors) الكالويدات البيروليذدين (pyrrolizidin alkaloids)

١-٢-وعموما فالكيماويات المؤدية لأصابة الخلية بصفة عامة تظهر هذه الحالات المتعاقبة التالية :

امتصاص وتحول حيوى للمركب الاصلى الاولى حيث يتحول لممثلات بسيطة كما فى ايونات النترنيم والكاربين فترتبط تساهميا مع الجزئيات الكبيرة كالبروتينات والاحماض النووية والعوامل المساعدة والليبدات والسكريدات العديدة ومن هنا تتداخل مع وظائف الخلية. ويساهم فى هذه التحولات الحيوية نظام السيتوكروم ب٤٥٠- مونواكسيجنيز وعملية الحث الحيوى بمعاملة سابقة بالفينوباريبتال أو ٣- ميثيل كولانثرين.

١-٣- أما من حيث التأثيرات المباشرة والغير مباشرة للكيماويات والمواد الغريبة المسببة لاصابة الكبد. فالتسمم الكبدى المباشر فالمؤدى لإزاء أولى ناتج عن الاضطراب فى تمثيل الخلية بالمواد الفوسفورية أو حمض التانيك . أما التسمم الكبدى الغير مباشر والذى يظهر تأثيرات متداخلة مع تمثيل الخلية وفى النهاية يؤثر على فقد الخلية . مثل احتباس (ركود) الصفراء والناتج عن المواد الاستروبدية المانعة للحمل (Contraceptive) وحمض الليثوكوليك .

١-٤- و بالإضافة الى التسمم الكبدى الداخلى (Intrinsic hepatotoxins) فهناك ايضا مواد تظهر تأثيرات تسمم الكبدى بآلية مناعية immunological (mechanism) فالمواد نفسها أو أحد ممثلاتها يتفاعل مع مكونات الخلية الكبدية . الشكل التالى رقم (٥-١) يشرح الاختلاف فى الميكانيكية بين التسمم الكبدى المباشر والتسمم الكبدى والذى تأثيراته ناتجة من التداخل مع النظام المناعى .



شكل رقم (٥-١) :السمية الكبدية المباشرة والوسيطات المناعية

١-٤-١-الآلية البيوكميائية (Biochemical mechnism): وفيها تتحول المركبات الثابتة بالأنزيمات الميكروسومالية إلى مواد مؤلكلة (alkylating) أو آريلية (arylating) أو مأستلة (acetylating) وترتبط مع الجزئيات الكبيرة الاساسية وهنا تسبب موت موضعى (تنكرز) كأرتباط الممثلات السامة على سبيل المثال بالجلوثاثيون كما فى حالة الأسيتامينوفين ولهذا فعدم وجود جلوثانيون كافى لازالة سمية الممثلات (detoxifying) يقود لتسمم الكبد وخطورة الموت الموضعى يزداد بالمعاملة المسبقة بالمواد المحددة للانزيم مثل الفبتوباربيتال وتخفض بالأنزيمات المثبطة (كما بالصيام) . وغالبا ما تكون الاستجابة معتمدة على الجرعة ويمكن تتبعتها أو ربما تكون غير متتبعة كما فى حالة مركب أيسونيازيد (isoniazid) عندما يتعاطى مع ريفأمبيسين .

والاختلاف فى اصابة الكبد بالمواد الغريبة يبنى جزئيا على الاختلاف فـــى تمثيل نفس الحيوانات المعملية فإن الموت الموضعى (التكنرز) الكبـــد يمكـــن حثة بتعاطى جرعـــة صغـــيرة مـــن أيســـونيازيد بعـــد المعادلـــة المســـبقة بالفينوباربيتال فنشاط الفينوباربيتال على السيتوكروم ب ٤٥٠ كعـــلاج تزيـــد تكون الممثل النشط المؤدى لتسمم الكبد.

١-٤-٢-آليات المناعة (Immunological mechanisms):حيـــث يمكـــن للمادة الغريبة او أحد ممثلاتها الأرتباط بمكونات الخلايا الكبدية وهنا تظـــهر صفات مولد المناعة (antigen) والذى ربما يستحث (sensitize) خلايا الليمـــف والتعريض المتجدد لهذه المادة ربما يسبب تفاعل مناعى متأخر فى صـــورة موت موضعى للخلايا الكبدية. و الأختلافات فى التحولات الحيوية ، تلعـــب دور هام كالتحول التأكسدى للهالوثان(halothane) والذى ربما يعود لفـــرط الحساسية على سبيل المثال .

١-٤-٣-آلية أحتباس (ركود) الصفـــراء(Cholestatic):فتصـــاحب ســـمية الكلوربرومازين (Chor promazine) مرض أحتباس الصفـــراء وتفـــاعلات خلوية وتسمم كبدى مباشر. ونشاطه يتركز أساسا على أغشية الخلايا الكبديـــة حيث تحدث أنخفاض فى تتدفق أحمـــاض الصفـــراء أو لفقـــد الاحمـــاض المرارية لخلل فى قنيات الصفراء.

بالأضافة لذلك تثبط مضخة الصوديوم/ بوتاسيوم وعملية هيدروكســـلة الكوليسترول إلى أحماض صفراوية. فمجموعـــة الكلوربرومـــازين و التـــى تشمل العقاقير المضـــادة للرومـــاتيزم (anti-reumatic) وكذلـــك العـــلاج بالكيماويات(Chemotherapeutics) وموقفات الخلية (cytostatics) والمـــواد المضـــادة للثـــيرويد (antithyrois) والمـــواد المضـــادة لعـــدم الانتظـــام (antiarrhythnic) والمـــواد المســـهلة والمـــواد المضـــادة للممثلات(antimetabolites) .

- انهيار سمية المركب أو أصابة مبكرة خلوية
- أو تغيرات غير
- تغيرات خلوية تعقبها فى بعض الاحيان موت خلية

هناك العديد من طرق التقسيم للضرر الذى تسببه المواد السامة للخلية الكبدية تبعا لنمط ضررها سواء آكان فى صورة ضرر موضعى (Local) بمنطقة معينة (كالمنطقة المركزية أو المحيطية) أو فى صورة ضرر مساحى (massive necrosis) أو فى صورة أحتباس للصفراء، أو فى صورة خمود (atrophy) أو فساد خلوى (degeneration) .

ومن أمثلة الكيماويات المؤدية لتغيرات فى الخلايا الكبدية:

١-١- كيماويات تسبب موت خلايا الكبد : حيث يعتمد ظهور استجابة خلايا الكبد (الأعراض) على قيمة الجرعة (Dose dependant) . وتكون التغيرات (الموت) الناتجة كأستجابة موضعية فى صورة موت موضعى Local) (necrosis أو فى صورة كبد متدهن (Fatty liver) لتراكم الدهون ولكن هذه التغيرات غير مصحوبة بالتهاب كبدى (Hepatitis). ويمكن التنبؤ بحدوث هذه التغيرات أو تكرار حدوثها بالعديد من الحيوانات المعرضة للمرة الثانية (Reproducibility). ويعد هذا الضرر من أحسن نماذج الاصابة النموذجية للكبد برابع كلوريد الكربون .

حيث يعود موت خلايا الكبد حالة متقدمة للأصابة ، فلا تعود لحالتها الطبيعية وتظهر بقايا الخلايا الميتة بدون نواة ويرجع موتها لتثبيط خطوة أو أكثر من مسارات ايض حمض الريبونيوكليك (RNA) أو حمض الديزوكسى نيوكليوليك (DNA) أو نتيجة انتاج بروتين ضار بالنواة أو بالاندوبلازم الشبكى أو فى الليسوسوم فيتحلل ذاتيا لأستنزاف الأدينوسين ترای فوسفات(ATP) واليوريدين ترای فوسفات (UTP) أو لعدم أتزان بين الصوديوم و البوتاسيوم بين خلايا الكبد والدم .

١-١-١-كيماويات تسبب تلف الميتوكوندريا(Mitochondrial damage):وذلك نتيجة عدم ازدواج تفاعل الاكسدة الفوسفورية فلا تتكون جزئيات (ATP) وهو ما يحدث بالايثيوتين (Ethionine) أو لتراكم الكالسيوم بتركيزات مرتفعة بالكبد نتيجة التعرض لرابع كلوريد الكربون فتأخذ الميتوكوندريا الايونات الزائدة من الكالسيوم مسببة تغيرات غير عكسية بالاندوبلازم الشبكى فتحطم وتخرب. كذلك تخرب الميتوكوندريا عند تعرضها للهيدرازين

والفوسفور والداى ميثيل نيتروز أميـــن والـــداى كلوروأيثليـــن والبـــيريليوم والبيروليزدين (Pyrolyzidine) والسينليوم (Selenium) فلوحظ أرتفاع تركـيز السلينيوم بافراد جنوب افريقيا و فلسطين وكندا وفنزويلا وروسيا و ايرلنـــده حيث يوجد أقصى تركيز فى الكبد (١٥ مللج) بينما تحتوى البلازمـــا علـــى ١٥٠ ميكروجرام/لتر ووجوده بالانسان يقيه مـــرض الكيشـــان (keshan) الهادم والمنكرز لخلايـــا الكبـــد. ويدخـــل السـيلنيوم بـــانزيم الجلوتـــاثيون بيرواكسيديز الذى يعمل على ازالة فوق أكسيد الـــهيدروجين ويمنـــع تأكســد الدهون و ترنخها .وتظهر أعراض التسمم به كبـــلادة و تصلـــب المفـــاصل وفقدان الشعر بمؤخرة الرأس والعنق . أما النحاس (Copper : Cu) فيـــؤدى شرب مياه ملوثة أو غذاء ملوث بالنحاس الى امتصاصه بالامعـــاء (١مللـــج) معتمدا فى ذلك على البروتين المرتبط معه الالبيوميـــن (Metallothionine) وبآلية غير واضحه للآن ولكن لامتصاص النحاس علاقة بالزنك والكـــادميوم . وسرعان ما يرتبط بالفـــاجلوبيولين (ســـيرولوبلازمين Ceroloplasmine) وتخزن فى الكبد كبروتين كبدى نحاسى (Hepato cupreina) حيث يطلق على هذا البروتين بروتين كرات الدم الحمـــراء(Cerebroocuprin) أو بخلايـــا الاعصاب فيطلق عليه اسم (Cytocuprin) .

كما يدخل فى عمل الستيوكروم أوكسيديز و الأسكوربيك أكســيديز و التايروسينز واليوريكـــيز وضـــرورى لعمليـــات تمثيـــل الطاقـــة وتكويـــن الهموجلوبين كما يحسن امتصاص الحديد من خلايا جدر الامعاء وتحركه من الكبد للبلازما لبناء الهموجلوبين. وزيادة مستواه بأنسجة الكبد والـــدم يـــؤدى لمرض ويلسون (Wilson) لحدوث تغيرات بنسيج الكبد والمخ فيتراكم بـــالكبد والدم و قرنية العين والكلى والمخ ويعالج بالمواد المستحلبة (Penicillamine) والزنك الذى يزيد افرازه خارج الجسم عن طريق البراز مـــع الصفـــراء أو البول (٤%) .

١-١-٢-تلف الليسوسوم (Lysosomal damage) :نتيجة موت الخلايا بـــه للتسمم برابع كلوريد الكربون أوالاثييونين أوالـــداى ميثيـــل نيـــتروز أميـــن اوالفوسفور أوالبروتيوم وليس بزيادة افراز انزيمات الليسوسوم حيث تتفـــرد بوقت متاخر من حدوث التسمم .

١-١-٣-تثبيط تخليق البروتين (Protein Synthesis Inhibitin):حيث وجد أن الإيثيون يثبط تخليق البروتين وذلك لتثبيط عملية اتحاد الاحماض الامينية مع الميكروسومات لنقص الأدينوسين تراى فوسفات (ATP) فيحل الأيثيومن محل حمض الميثومين مكونا ٣- ادينوجلوثيونين والذى يتصيد الآدنين الموجود بالخلايا فيقل انتاج الأدينوسين تراى فوسفات ومن هنا تتراكم الجليسريدات الثلاثية بالكبد .

وبعد تثبيط تخليق البروتين يختفى السيتوبلازم القاعدى وتظهر الفجوات السيتوبلازمية (رابع كلوريدالكربون).كما يظهر الاندوبلازم الشبكى غير طبيعى مع إرتخاء جدر الخلايا وعدم تحديدها (كما يظهر عقب الحقن بالداى ميثيل نيتروزامين والداى ميثيل أمينو بنزين ومركبات الأزو و الثيو أسيتاميد و الجلامتوزأمين و الايثيونين) .

كذلك يثبط ميثيل نيتروزأمين الميكروسومات نتيجة فقد حمض الريبونيو كليك (RNA) المرسل من البولي ريبوسوم لحدوث ميثله (في حين ان رابع كلوريد الكربون يقلل اتحاد الاحماض الامينية مع الالبيومين أو الفيبروينوجين ولا يثبط انتاج (RNA) أى أثره على الريبوسوم غير عكسي بعكس ما يحدث مع الايثيونين والبيورميسين وهو ما يفسر موت الخلايا الكبدية .

١-١-٤-الارتباط مع الجزئيات الكبدية (Binding by macromolecules):فالأيض الكبدى لا يؤدى لتكوين مركبات حامله بل يؤدى لعمليات الكله وآريلة وأستلة قادرة علي الارتباط المزدوج مع الجزئيات الكبيرة مكون معقدات قليلة النشاط قد تعود لحالتها الأولى بزوال المؤثر أو تغير ترتيبها وتكون رابطة زوجية مع تكوين معقدات نشطة (مع البروتين أو الدهون أو الجليكوجين أو الاحماض النووية) فتقوم بتنبهه النظام الخلوى للأعاقة فيكون الضرر موضعى (تحطيم السيتوكروم ب-٤٥٠ والشبكة الاندوبلازمية) أو اضطراب يؤدى لموت موضعى .

١-٢-تراكم الدهون (Lipids Accumulation) وتدهن الكبد(Fatty liver) : يحدث بالكبد كثير من التغيرات الحيوية للسموم المهاجمة له وقد يحولها لمواد وسيطة نشطة تؤدى لحدوث موت للخلايا بنوعية كما سبق أو لحدوث

تتدهن الكبد لاعاقة تمثيل الدهون أو لعدم التوازن فيها حيث يحتـــوى الكبـد الطبيعى على ما يساوى ١٥% من وزنه دهن ، أو لحالات مرضيــة تؤدى لتراكم الجليسريدات الثلاثية فتبلغ ٥٠ % فــــى دورتــها فالاحمــاض الدهنية الحرة والمرتبطة مع الاليبومين تتحرك مع الدم بانتظام من الانســجة الدهنية حتى الكبد فيؤكسدها و يحولها لجليسريدات ثلاثيــه (بالاضافــة الـــى الفوسفوليبدات والكوليسترول وأسترته المرتبطه بالجلوبيولين كحامل) لتعطــي ليبوبروتين منخفض لكثافة جدا Very low Density Lipo protein: VLDLP) وهنا يتمكن الكبد من خراجها للدم ثم يعيد الكبد سيكلة البوبروتين المســتعمل فى الليبوبروتين منخفض لكثافة كمسار مساعد لوجود الانزيمات الضروريــة لذلك الكبد ، شكل رقم (٥-٢) .

و يمسك الكبد مفتاح الموقف (Holds a key position) فى تمثيل الدهـون فالتغيرات فى تمثيل الدهون ربما تقود لزيـــادة المحتــوى الدهنــى للخلايــا البرانشيمية بالكبد فالكبد الطبيعى يحتوى على ٥% دهون فى حيــن يحتــوى الكبد المتدهن فى حالته الخطرة على أكثر مــــن ٥٠% دهــن فــى صــورة جليسريدات ثلاثية .

ولهذا فمصطلح التغيرات التدهنية لخلايا برانشيمية الكبد يســـتخدم اذل بلغت كمية الدهون حد رؤيتها بالميكروسكوب الضوئى. حيث تتصف الخليــة الخلايا البرانشيمية لكبد هنا بوجود حويصلات (vacuoles) مستديرة فارغـــة مضيئة فى السيتوبلازم حيث يتفاوت حجمها من حويصلات مرئية بصعوبــة لحويصلات كبيرة تكونت بواسطة اندماج الحويصلات الصغيرة معا (macro vesicular steatosis) .

وربما يؤثر التدهن تأثيرا كاملا على الاسنات (acinus) أو على مناطق خاصــة مثــل المنطقــة رقــم ١(periportal: one) أو المنطقــة رقــم ٣ (Centrilobular) وهنا يظهر الكبد متضخم وبلون أصفر شاحب والذى يظهــر منتشرا أو بصورة مناطق (جزر) منفرقة معتمدا على الموضع فى الاســنة . كذلك تظهر حوان الكبد أكثر استدارة وملمسها يكون طـــرى (Softened) . وهذا الارتشاح الدهنى (Fatty infiltration) ربما يكون نتيجة للفساد الخلــوى الكبدى ، جدول رقم (٥-٢) والذى يعطى العديد من الأمثلة للمواد الكيمائية والعوامل التى تحث الدهن .

وغالبا ما يكون التدهن الحادث نذير لأضطرابات أكثر خطورة كما في حالة الايثانول و الميثوتركسات حيث يكون هناك ترسب مميز وواضح بين الحويصلات الدقيقة والكبيرة فالتغيرات في الحويصلات الدقيقة تشمل الاشكال الاكثر من حادة من الفساد الدهني . فالتغيرات الدهنية بالكبد والناتجة من حث التمثيل (Glucocorticoid) للدهون من مخازنها فالميثو تركسات تسبب ايضا تغيرات دهنية بالرغم من ظهور التليف (Cirrosis) بصورة خطرة . وأنزيم الاسباراجنيز كمضاد للتمثيل يسبب تدهن في ٥٠ - ٩٠ % من المرض

وتكون الضرر عادة عكسي كذلك فالمعاملة بمركب بيروميسين (puromycin) كعقار ضد التسرطن ربما يصاحب بتراكم دهنى . أما تراكم الفوسفوليبيدات (phospholipidosis) والمميز بوجود انتفاج ، وخلايا كبدية رغوية والأخيرة تلاحظ ايضا فى خلايا (kupffer) وخلايا الكبد الخارجية (Extrahepatic cells).

و لوحظ ذلك عقب تعاطى ٤،٤- داى ايثيل أمينو اثيوكسى هكساستيرول كعقار موسع للأوعية القلبية كذلك عقب تعاطى للكاتيونات الأمفوفيلية (Amphophilic Cation) لتفاعلها مع فوسفوليبيدات الخلايا وعلية يحث الكبد كثير من التغيرات الحيوية لجزيئات السموم المهاجمة لة وقد يحولها لمواد نشطة وسطية تؤدى لحدوث موت موضعى بالخلايا .

وتتحرك الدهون من مخازنها تحت سيطرة غدة الادرينال والتى تنشطها تنفرد كمية من الكاتيكول أمين وعليه ينعكس مستوى الجليسريدات الثلاثية بالكبد بأى وقت للتوازن بين معدل الامداد الخارجى الزائد (Over Supply Exogenous) ومعدل تخليق الأحماض الدهنية بالجسم ومعدل أكسدة الأحماض الدهنية الحرة ومعدل إفراز الجليسريدات الثلاثية من الكبد لنسيج آخر.

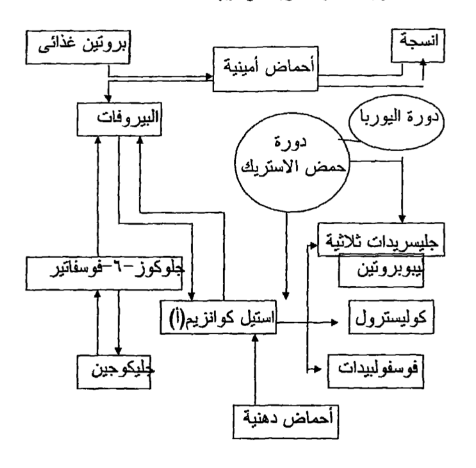
جدول رقم (٥-٢): بعض مجاميع المواد الغريبة والعوامل التى تحث التدهن :

مجموعة المواد (العوامل)	المثال
التغذية والعوامل التمثيلية:	البيئة الغذائية [منخفضة البروتين عالية الدهن وكربوهيدرات و التى بها نقص فى المواد الليبيدية (كولين - ميثيونين)]. الصيـــام. السكر(diabetes mellitus) فرط التدهن(hyper lipidemia)
المواد (الجواهر) السامة: • الإصابات السامة	توكسينات بكترية توكسينات نباتية (phyto toxins)
• الكيماويات السامة	الفوسفور والزرنيخ والنحاس ورابع كلوريد الكربون
الهيبوكسيا (Hypoxia)	النضح الدورانى غـير كـافى (insufficient perfusion) الجذب الأكسجينى ضعيف جدا (أنيميا) (very low oxgen tension)

وعليه فتطور التدهن (steatosis) الكبدي كنتيجة :

١-٢-١-لعدم الاتزان بين تخليق وإفراز الجليسريدات الثلاثية: فأي عـــدم اتزان ربما يكون ناتج لزيادة الإمداد بالأحمـــاض الدهنيـــة الغيرمأســترة (Non-Esterified Fatty Acid : NEFA) أو بواسطة التغيرات في تجزئيات

الجليسريدات الثلاثية أو الليبوبروتين وربما تكون هناك زيادة فى تخليق الجليسريدات الثلاثية أو تجزئيات ليبيدية أو أن تخليق المكونات البروتينية للجزئيات مثبط . وربما تكون النتيجة أن المكونات الليبيدية و البروتينية ليست مماثلة وهناك احتمال ثانى وهو أن افراز الليبوبروتينات المتكونة يكون منخفض (impeded) والشكل التالى رقم (٥-٢) يوضح المسارات التمثيلية للبروتينات والسكريات والليبيدات



شكل رقم (٥-٢) : المسارات التمثيلية للبروتينات والسكريات والدهون فى الكبد

وعندما تكون وظائف الخلية الكبدية عادية فإن التدهن ربمـــا يتطـور كنتيجة لزيادة الأمداد بالأحماض الدهنية الغير مأسترة والتى يمكنـــها الانتقـال والارتباط بالالبيومين ويكون منشأها الخلايا الدهنية (Adipocyte: Fat cell) .

وتنفرد الدهون فى الدم كنتيجة لنشاط الليبيز الموضعى والمتحكم فيـــه بواسطته مستوى الادينوسين مونوفوسفات الحلقى (cAMP) ، فمســـتواه فـــى الخلايا الدهنية يرتفع إذا ما نبهه أنزيم أدينيلات سيكليز (Adenylate Cyclase) أو ثبط أنزيم (cAMP-Phospho diesterase) .

كذلك فالغذاء دائما ما يمد بالدهون خاصة تحلل الجليســـريدات الثلاثيـة مائيا لأحماض دهنية غير مأسترة تؤخذ بالخلايا الكبدية. والانظمة الغذائيـــة الغنية بالدهون (Hyper lipidemic) والناتجة فى الفساد الدهنى بالكبد غالبا مـــا يصاحب بأخذ غير متزن من مكونات أخرى مثل أخـــذ الـــبروتين المنخفــض نسبيا.

ويؤدى تعاطى الفينوباربيتال لزيادة ســـريعة فـــى امتصـــاص و انتقـــال الأحماض الدهنية الغير مأسترة وهو ما يؤدى لتدهن الكبد و الأخذ المزمـــن للفينوباربيتال يؤدى لتدهن الكبد من خلال زيادة تخليق الجليسريدات الثلاثيـــة الناتجة من زيادة فى انتاج الاحماض الدهنية الغير مأسترة من أستيل كواتريـم (أ) و بعد كل هذا والفينوباربيتال ينشط (SER) .

١-٢-٢-اضطراب الوظيفة الكبدية :حيث توجد اسباب عديـــدة لأضطـــراب الوظيفة الكبدية كالزيادة فى نقل تركيزات البروتين بالفينوباربيتال والمؤديـــة لتدهن الكبد واهم أسبابها :

١-٢-٢-١-زيادة تخليق الأحماض الدهنية الحرة : فتدهن الكبد ربما ينتـــج من زيادة تخليق الاحماض الدهنية الحرة من الأسيتيل كو أنزيـــم (أ) . فـــأى زيادة ربما بسبب نقص فى الأحماض الدهنية الأساسية أو تســـمم كحولـــى حـــاد أو نقص فى الثـــريونيـــن (threonine) أو تعاطى الفينوباربيتال .

١-٢-٢-٢-خفض أكسدة الاحماض الدهنية : فالفوسفور الابيض والايثيونين (ethionine) تســـــــــبب تدهن بواسطة انخفاض فى أكسدة الاحمـــاض الدهنية فتنقص الكولين له نفس التاثير كذلك فعدة فيتامينات (نياسـين Niacin)

ريبوفلافين ، حمض البانتوثينيك(pantothenic) وفى إنتاج العوامل المساعدة لأكسدة الأحماض الدهنية أو النقص فى هذه الفيتامينات أيضا تنتج فى الفساد التدهنى .

١-٢-٢-٣-نقص إنتاج الليبوبروتينات : ربما يرتفع التدهن الكبدى أيضا كنتيجة لانخفاض الليبوبروتين فعلى سبيل المثال ربما تنخفض تخليق الليبوبروتين(لان بعض المكونات الأساسية ناقصة أو لان بعض التركيبات (SER – جسم جولجى) مضطربة والمتضمنة فى تخليق الليبوبروتين . كما أن بعض الفوسفوليدات تلعب دورها الهام فى اتحاد الأجزاء الهيدروفيلية والهيدروفوبية للجزئيات الكبيرة من الليبوبروتين . و الفوسفوليبيدات الأقل إتاحة هى الأقل تكوينا لليبوبروتين . فعلي سبيل المثال يختص تخليق الليستسن هو السبب الرئيسى لتدهن الكبد فى حالة لنفى الكولين.

١-٢-٢-٤-التداخل مع أكسدة الميتوكوندريا للأحماض الدهنية : فيتداخل الكلور تتراسيكلين والاكسى تتراسيكلن مع الأكسدة الميتوكوندرية للأحماض الدهنية ومع تخليق الليبوبروتينات . وهذا يؤدى لاضطراب عزل وفصل الجليسريدات الثلاثية. والتغيرات الملاحظة مماثلة لتلك الموجودة للحمل المحث بالتدهن (Pregnancy induced st.) وقطرات الدهون الدقيقة فى الحويصلات تكون موجودة فى السيتوبلازم فى مركز الفص مع تكرز موضعى .

١-٢-٢-٥-تثبيط تخليق البروتين : بعض المواد الكيمائية تسبب تدهن الكبد بتثبيط تخليق البروتين . وهى المواد السامة تنتج بواسطة : *A manita phalloides* فتوقف تخليق حمض الريبوتيكليك المرسل (mRNA)، ويثبط الايثونتين تكوين أمينو أستيل – ت – حمض ريبونيوكليك (Amino Acetyl t-RNA) كذلك تثبيط بيوروميسين (puromycin) والتراسيكليات ارتباط حمض الريبونيوكليك الناقل الى تجزئيات الريبوسومال .كذلك يثبط تخليق الأبوبروتين (Apoprotein) وكذلك يحدث نقص فى سلسلة الليبوبروتينات العالية الانخفاض (VLDL) مسببا تغيرات تدهنية .

١-٢-٢-٦-التداخل مع الميتوثيـــن والكوليـــن : إن تـــأثير الميثوتركســـات المتدهن يكون نتيجة لتداخل مع الميثونين و الكولين وكذلـــك تثبيـــط تخليـــق البيورين وقواعد البيريميدنات .

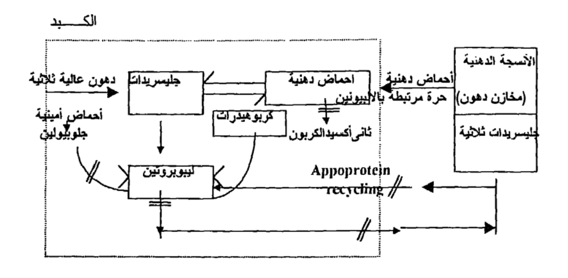
١-٢-٢-٧-تأثير اتحاد و عدة عوامل: يحث رابع كلوريد الكربون التدهـــن الكبدى ويسبب اتحاد عدة عوامل . ففي الحيوانات التجريبية الصائمـــة فـــان رابع كلوريد الكربون قادر على خفض تركيز الجليســـريدات الثلاثيـــة فـــى البلازما خلال ٣٠ دقيقة . وبعد ساعتين من تعاطى رابع كلوريـــد الكربـــون فان الجليسريدات الثلاثية فى خلايا الكبد يمكن ملاحظتها كذلك رابع كلوريـــد الكربون على تراكم الاحماض الدهنية خلال :

- يتطور تراكم الجليسريدات الثلاثية وهو ما يغزى الى انخفـــاض افـــراز الليبوبروتين يتداخل مع نظام (tubulin) وهذا النظام هو المسئول عن نقـــل الليبوبروتينات و يلعب ضغط الأكسدة دور هام فى هذة العملية وهـــو مـــا يسبب زيادة الإمداد بالأحماض الدهنية الغير مأسترة (NEFA) .
- يصبح تثبيط تخليق البروتينات كسبب لإنخفاض تخليق الليبوبروتين فـــى نفس الوقت فإن الأحماض الدهنية تقل . كذلك فهناك دلائل على أن رابـــع كلوريد الكربون يسد انفراد الجليسريدات فى الثلاثية من الكبد .

١-٢-٢-٨-التداخـــل مـــع تخليـــق الـــبروتين: فـــأنزيم الأســـــباراجينيز (Asparaginase) يؤدى لأضطراب فى تخليق البروتين من خلال عملية إزالـــة الأمين (De amination) للأحماض الأمنية كالأسباراجين وهذا ما يحدث علـــى وجه الخصخصة فى حالة النشؤ الوريدى بالخلايا .كما يلاحظ تدهن كبدى فـــى حوالى ٥٠ - ٩٠ % من المرض.

ويؤدى رابع كلوريد الكربون و الأيثيونين والفوسفور لزيادة فى تكويـــن الدهون (Lipolysis) حيث الانزيمات الخاصة بذلك موجودة بكثرة بالكبد ويعتقد أن تكوين الليبوبروتين منخفض الكثافة هو العامل المحدد لذلك تحـــت ســـيطرة غدة الأدرينال .كما يعين أيض الدهـــون تشـــوهات أغشـــية الخلايـــا الغنيـــة بالفوسفوليبدات فتراكم الجليسريدات الثلاثية لإعتاق عملية تكوين الليبوبروتيـــن عالى الكثافة كأساس للعمليات البيوكيميائية المسئولة عن تدهن الكبـــد بحمـــض الاورتيك .

أما التعرض للأيثيونين فيؤدى لانخفاض الأدينوسين تراى فوسفات (ATP) فتفقد خلايا الكبد أيونات البوتاسيوم فيقل بالتالى نقل الايوبروتين خلال أغشية الكبد (ويتعاطى الادينين مستوى البوتاسيوم ويعود لطبيعته) ، شكل رقم (٥-٣) .



<u>شكل رقم(٥-٣)</u>: دورة الجليسريدات الثلاثية وعلاقتها بتدهن الكبد وتوضح

إنتقال الأحماض الدهنية الحرة من مخازن الدهن للكبد بعد سد

مسار التمثيل لوجود سموم كبدية .

وزيادة تخليق و أسترة الأحماض الدهنية بالجسيمات العضوية والكروية بداخل خلية الكبد كنتيجة لتعاطى الكحولات يحدث انحراف مبدئى فى جهد الاختزال (Redox) فيزداد (NADH / NAD) مصحوبة ببعض الشذوذ لاحتمال تكوين الحمض الدهنى زيادة تكوين الجليسريدات الثلاثية كأحدى أسباب تدهن الكبد (فالحقن بالبرازولين يمنع تتدهن الكبد لثبيط أنزيم كحول ديهيدروجنيز).

كذلك سد انراز التراى جليسريد الكبدى للبلازما ماهو الا الأحساس الميكانيكى لتدهن الكبد عقب التعرض لرابع كلوريد الكربون والايثيونين والفوسفور واليودومايسين وحمض الاوروتيك وعدم كفاية الكولين وهنا يتوازى تراكم الجليسريدات الثلاثي بخلايا الكبد مع ليبيات البلازما والبروتين الدهنى بالبلازما .

وتشير الادلة بان الايثيونين ورابع كلوريد الكربون يسبب هبوط مستوى الليبوبروتين ويبدو أن جزيئى البروتين الدهنى منخفض الكثافه هو المتأثر ويعد هو الجزء الرئيسى المتشابك فى نقل الجليسريد الثلاثى الكبدى بالنسيج الخارجى للكبد ولا تزال خلايا الكبد فى وجود هذا الدهن تؤدى وظيفتها كخليه الكبد العاديه وان لم تؤدى وظيفتها بكفاءة اكبر فانها تكون فى حاله اعتماد لانقسام الخلية وهنا يكون السؤال : هل زياده تراكم الدهون مدمر فى حد ذاته ؟

الفصل الثانى

كيماويات تسبب احتباس (ركود) الصفراء
بين
المرارة و الكبد

كيماويات تسبب الصفــــراء بيــن المـــرارة والكبــد(Intramepatic Cholestasis):

٢-١-لا يعتمد ظهور استجابة خلايا الكبد والتى تكون في صـــــورة يرقـــان (Jaundice) على الجرعة المعطاة والناتجة عن زيادة الإفـــراز الصفــراوي الكبدي(Extrahepatic bilary excretion) نتيجة ركود (Stasis) في الصفـواء وتمدد القنيات مع نقص تتابعى فى الخملات الدقيقة(Microuilli) . ولا يمكـن التنبؤ بتكرار حدوث مثل هذه التغيرات بالعديد من الحيوانات المعرضة مـــرة أخرى .

وعليه فتطور أحتباس الصفراء يكون نتيجة اضطـــراب فـــى الانتقـال وأقتران البيلروبين نتيجة ركود الصفراء (stasis) كما ســبق أو لتلـف فـــى المرور الصفراوى (biliary passages) مثل ما يحدث مع المضاد الحيــوى ريفا أميسين (Rifampicin) حيث غدت زيادة فى كمية البيلروبيـــن الموجـود وبدون أى أذى كبدى .

٢-٢-و أحتباس الصفراء يكون معتمدا على مكان التداخــــل مـــع الإفــراز المرارى ، خارج الكبد (extra hepatic) أو داخل الكبــد (Intra hepatic) والتغيرات المورفولوجية تشمل زيادة فى كمية الصفراء فى خلايا الكبد وقنــاة الصفراء حيث تتسع قنيات الصفراء وتمتلئ بالصفراء .

أما الخلايا الملتهمة وحيدة النواة فترتشح ويحدث التهاب نشط فى قنـــاة الصفراء مع تزايد (proliferation) ربما يحدث فى الثالوث البابى ثم يحـــدث تليف بابى وربما يتطور لتليف مرارى إذا ما امتدت حالة الاحتباس .وتكـــون الشواهد هى زيادة مستويات مكونات الدم و التى تفرز عاديا فـــى المـــرارة : البيلروبين المرتبط بالأحماض المرارية وأملاح المرارة .

أما التركيزات المنخفضة من أحماض وأمــــلاح المـــرارة بالأمعـــاء الدقيقة تخفض إعادة امتصـــاص الدهـــون والفيتامينـــات الذائبـــة والدهـــون بالكالسيوم من الأمعاء وتجعل الفضلات بلون شاحب وبلون رمادى مصفـــــر فى الحالات الشديدة تنتفخ الكلية ويشحب لونها نتيجة لوجود البيلروبيـــن فـــى قنيات البول وبعد فترة يظهر اليرقان .

٢-٣-وهنا تظـــهر حكـــة :أكـــلان (Pruritus : Itching) وبلـــورات مـــن الكوليسترول : زانثوماس (Xanthomas) مع التهاب فى الجلد.

وعليه فاحتباس الصفراء أما أن يكون ناتج الخلايا الكبدية (وهـــو مـــا يحدث مع الكلور برومازين) أو ناتج عن اضطرابات متباينة وهو ما يحدث بعد تعاطى مانعات الحمل (Contraceptives) كالاســتروجينات (Estrogens) [و التى تثبط أو تخفض أحماض المرارة والمعتمدة على سريان المرارة فى الكبــد تثبط Na^{+}/K^{+}- ATP-ase وذلك بزيادة نفاذيـــة الإتصـــلات المحكمـــة (tight junctions) وتغيير سيولة الغشاء وتكون النتيجة انخفاض سريان المرارة (المعتمدة على احماض المرارة) فتنخفض تركيز البروتينات الحاملة لأحمـــاض المرارة فى غشاء قنيات المرارة] كذلك أسترويدات الايض ،شكل رقـــم (٥-٤).

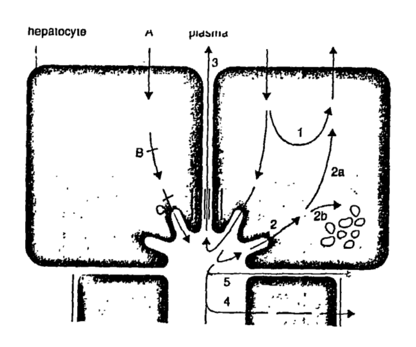
٢-٤-ويلاحظ أن الثيودين المدمج بالحمض يسبب تغيرات حادة بوظيفة الكبــد و ذلك لنقص فجائى فى تدفق الصفراء وافراز الحمض المـــرارى فيتوقـــف تدفقها وهي ظاهرة ثانوية وعادة ما يعود تدفقها عاديا خلال ٦ ساعات .

كذلك فالحقن لمدة طويلة بمركـــب (Lautdith cholate) يـــؤدى لزيـــادة البيلروبين و نقص فى عدد الخملات الدقيقة (Canaliculus microvilli). كذلـــك يؤدى مركب α- نافثيل ايوسيوسيانات (ANIT) لتغيرات بغشاء الخلية الكبديـــة وركود الصفراء وإحتباسها و تثبيط نشاط الأيض الميكروسومى.

وقد يكون إحتباس البيلروبين ناتج عن شوائب أو قصور بوظيفة خلايـــا الكبد وقد يسبب على النقيض زيادة البيلروبين بكرات الدم الحمراء . ويلاحـــظ أن سيكوهكساميد (مثبط البروتين) يحمى خلايا الكبد من تأثير رابـــع كلوريـــد الكربون و α- نافثيل ثيوسيانات.

كذلك لوحظ بعد معالجة غشـــاء القنيـــات (.Canalicular membrane) بواسطة هرمونات نور-إيثيستيرون (Nor-ethisteron) و ميتـــا-تستوســـتيرون (m.Testo Sterone) و أوكســـيميثالون (Oxymethealone) و ميســـترانول (Mestranol) أدى لأنسداد الصفراء .

بينما لم يحدث عند العلاج بهرمون الخصية التستوستيرون (Testosteron) أو الهرمون المنبهه للرحم بقبول البويضة الملقحة أو هرمون البروجستيرون أو هرمون ١. ٦بتيا أستراديول حدث تمدد بقناة الصفراء ونقص فى الخمـــلات الدقيقة ، أما هرمون الاستراديول والمفرز بالمبيض فأدى لتدفق الصفراء .



شكل رقم (٥-٤) : العمليات التى تسبب أحتياس الصفراء

١-أخذ و إنفراد المواد خلال البلازما متبوعه بتحول حيوى

٢-إنفراد و أخذ المواد من و الى المرارة متبوعه بإنفراد فى البلازما(٢-أ) او دخولها فى حويصلات جولجى

٣-إنتشار المراره الى البلازما خلال الاتصلات المحكومه وأخذ المواد من المراره خلال الخلايا الطلائيه (٤) أو خلال الفراغات بين الخلايا الطلائيه (٥)

الفصل الثالث

الكيماويات المسببة لالتهاب وتليف وموت الخلايا الكبدية

كيماويات تسبب التهاب و موت الخلايا الكبدية

٣-١-لا يعتمد ظهور استجابة خلايا الكبد لهذه الكيماويات علـــى قيمـــة الجرعـــة (Dose Independent) ويعد فساد خلايا اللحمـــة (Parenchymatous degeneration) هي الصورة المعتدلة للفساد الكبدي حيث تنتفخ خلايا الكبد ويظـــهر بالســـيتوبلازم حبيبات محبة للايوسين (Eosinophilic) كنتيجة لانتفاخ الميتوكوندريا فاذا كان تلـــف خلايا الكبد شديد فان أخذ الماء (و بعض بروتينات البلازما) ربما يسبب انتفاخ خلايا الكبد بدرجة معقولة لعدة مرات قـــدر حجمـــها الطبيعـــى مـــع ظـــهور مســـاحات سيتوبلازمية ضوئية فارغة والتى تتطور و تتحول الى فســـــاد مـــائى أو بـــالوني (Hydrophopic degeneration .) وغالبا ما تتمركز النواة مركزيا وتستطيل ويكـــون لها تركيب كروماتينى سائب. والمراحل الانتقالية بين الفساد البـــالوني أو المـــائى (Ballooning degeneration) والموت الذوبانى (lequifactive necrosis) .

٣-٢-والتغيرات النووية مثل التكثف النـــووي (Karyopy Knosis) وتفتـــت النـــواة (Karyorrheuis) وفساد غشاء الخلية كلها تشير لحدوث مـــوت موضعـــى (تنكـــرز). والفساد البالوني للخلايا الكبدية ربما يكون متوسط أو شديد ومختلف التوزيـــع حيـــث المنطقة (٣) أكثر تأثرا .

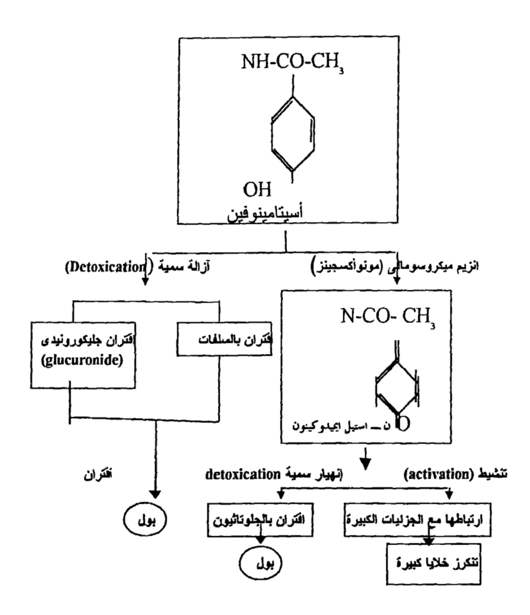
وعموما يظهر الكبد بحواف مستديرة وبلون باهت وملمس طرى وهو ما يعتمد على مكان الفساد وتوزيعه فى الآسنة. وربما يكـــون ســـبب التغـــيرات الهيدروبيـــة (Hydropic) هو زيادة تراكم الجليكوجيـــن أو أنتفـــاخ واضـــح أكيـــاس(Cisterane) الاندوبلازم الشبكى. وأحسن مثال للمواد الكيميائية التى تحدث مثل هذا الأثر الهالوثان .(Halothane)

٣-٣-والموت الموضعى (تنكرز) ببرانشيمية الكبد ينتج بتأثر العديد مـــن الســـموم والمواد الغريبة وبعض العوامل الخطرة الأخرى، وغالبا ما تواجهه تلقائيا بالفســـاد البالوني والتدهن . وعادة ما يكـــون التفـــاعل الملتـــهم (phagocytizing) ثـــانوى وبواسطته خلايا الاندوسليال الشبكية (خلايا Kupffer والخلايا الملتهمة). وتشـــوهات عديدة بأنوية الخلايا الدم البيضاء (Poly morphonuclear) وهذه الخلايا تأخذ حطـــام (depris) الخلايا الكبدية. أما الخلايا فغالبا ما ترشح و ربما يحدث تنكـــرز متـــوزع ببعض خلايا الأفراد عبر البرانشيما (اللحمة)

٣-٤-والتنكرز البؤرى (Focal necrosis) غالبا ما يتطور بمنطقة مركز الفص بواسطة بعض المركبات الكيميائية والسموم مثل رابع كلوريد الكربون و الأسيتا مينوفين وقد يكون في منطقة قبل البوابى (Periportaly) وهو ما يحدث بالكحولات الالكيلية والكوكايين (Cocaine). وقد يتبع التنكرز نشاط تكاثرى مبتوزى إذا ما كان الكبد قادر على هذا النشاط كما يلاحظ أيضا تفاعلات تليفية مع التهاب حول الاسترووما المحيطة .

٣-٥-وقد يكون التنقيط (Apoptosis) بصورة أجسام في الكبد كنوع من الموت الموضعى (التنكرز) وهو تسمم خلوى مباشر (كما يحدث مع رابع كلوريد الكربون والساليسيلات و الاسيتا مينوفين والتترا سيكلينات وموقفات السل (Tuberculostatis) فالعقاقير الموقفة للسل الرئوى والمضادة للالتهابات وكذلك الهالوثان مواد تاثيرها يعتمد على الجرعة لإحداث تأثيرها السام : فالجرعة القاتلة بالفم للفئران للاسيتيامينوفين المسكن(nalgestic) و الذى يدخل فى تركيب صبغات الآزو هى (LD_{50}) ٣٣٨ مللج/كج (بينما تكون تحت الجلد(IP) ٥٠٠ مللج/ كج) تثبط الأقتران بالسلفاثيون والجليكورونيد ، وتتحول كمية محددة من الأسيتامينوفين بنظام الانزيمات الميكروسومالية لممثل سام وتنهار سمية بالأقتران مع الجلوتاثيون المختزل فإذا انخفض مستوى الجلوتاثيون فإن الممثل يرتبط من خلال عملية آريله (Arylation) بالجزئيات الكبيرة بالخلايا الكبدية ويسبب موت موضعى بمركز الفص مع تدهن ضعيف والتهاب .

و بالتعاطى على المدى الطويل يقود الى التهاب كبدى مزمن (Chronic Hepatitis). والمعاملة بالجلوتاثيون أو المواد التى تحمى وتقى الجلوتاثيون مثل سيستامين (Cysteamine) .و ن – أستيل سيستئين و الميثيونين cysteamine مبنية على تنبيه تخليق الجلوتاثيون ،شكل رقم (٥-٥) .



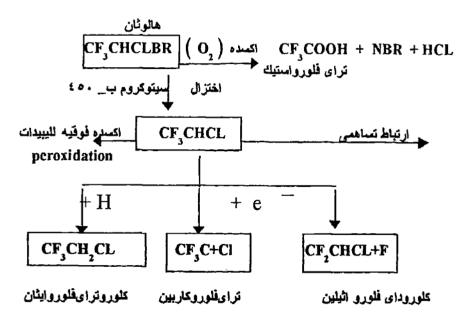
<u>شكل رقم (٥-٥)</u> : تمثيل مركب الأسيتامينوفين وسميتة الكبدية

٣-٥-ويلاحظ أن الضغط التأكسدى والناتج من تتداخــــل إيميدوكينــون مــع مجاميع الثيول الحرة يؤدى الى اضطراب فى تمثيل الكالسيوم وفى النهاية يؤثر

على التسمم الكبدى كذلك يؤدى الفينيل بيوتازون (Phenyl butazone) والعديد من المواد المضادة للألتهاب الأخرى إالى التهاب كبدى حاد وفى بعض الأحيان يصاحبه أحتباس الصفراء وتفاعلات فرط الحساسية .

٣-٦- كذلك مخدر الهالوثان (Halothane) (تختلف السمية الكبدية الكبدية الناشئة عنه كثيرا عن أى مركبات أخرى تؤدى للتسمم الكبدى حيث يتميز تأثيرة بموت موضعى للخلية (تنكرز) بمركز الفص ذلك بجانب زيادة فى النشاط الانزيمى بالسيرم.

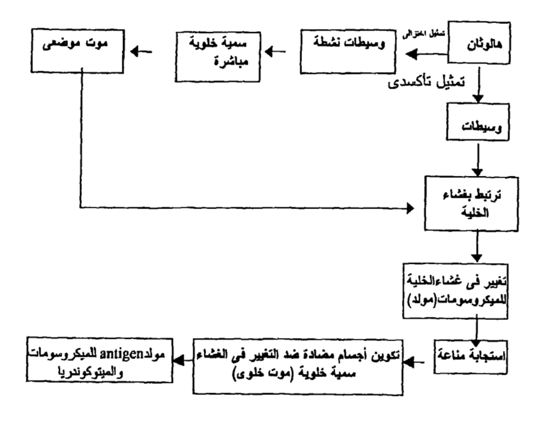
ويتحول الهالوثان أوليا بطريقة الأكسدة إلى مركب شديد الخطورة وهو حمض تراى فلوروأستيك كما بالشكل التالى رقم (٥-٦)



شكل رقم (٥-٦) : تمثيل الهالوثان بطريقتى الأكسدة والأختزال .

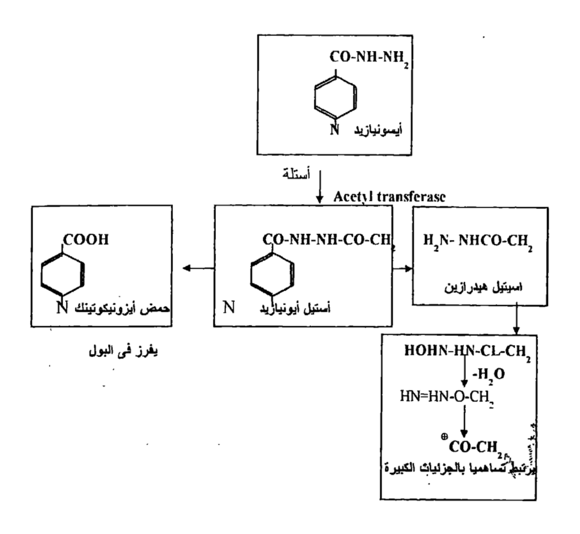
كما يختزل بعض الهالوثان بتمثيله هوائيا بالأختزال والمسار الأخير تنتج عنه مواد وسيطة مسئولة عن الأذى الكبدى (Fesiers) و الذى يمكن حثة. ويعد مسلك مسار الأكسدة أهم من مسار الاختزال والشكل التالى يوضح الشرح المحتمل للتداخل بين مسارى الأكسدة و الاختزال فى تطور المناعة المعتمدة على السمية الكبدية فاتحاد السمية الكبدية المباشرة والناتجة عن الوسيطات

المتفاعلة والمتكونة من مسار الإختزال والعمليات المناعة مسئولة عن العديد من التأثيرات السريرية .



شكل رقم (٥-٧) :التأثيرات السامة للنواتج الوسيطة حيث تكون السمية المباشرة للوسيطات المتفاعلة والمتكون بمسار الاختزال

أما بالنسبة لتمثيل أيسونيازيد (Isoniazid) بالأستلة المتبوعة بالتحليل المائى معطية حمض أيسونيكوتين (Isonicotinin acid) وأسيتيل هيدرازين حيث يتحول الاخير بنظام انزيمات الميكروسومال لممثل نشط يسبب موت موضعى بخلايا الكبد وعليه فالمواد التى تسرع تمثيله فى منتهى الخطورة كذلك الحال عند أخذه مع ريفأمبيسين كمنشط أنزيمى يزيد من خطورته فى تنكرز الكبد ، شكل رقم (٥-٨) :

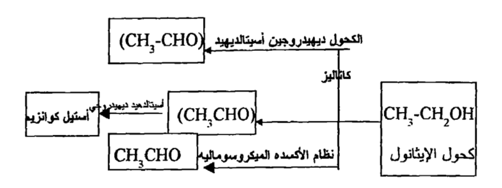


شكل رقم (٥-٨) : مراحل تمثيل أيسونيازيد

٣-٨- أما بالنسبة للكحول فالشخص السليم صحيا يمكنه تمثيل ١٦٠-١٨٠ جم كحول يوميا . ويحث الكحول الأنزيمات حتى أن متعاطى الكحول يمكنه أن يمثل كمية من الكحول/يوم بدون تلف الكبد حيث يعطى جم كحول ٧ كالورى . فللكحول قيمة طاقية (Energetic) وليس قيمة غذائية .

ويمثل كحول الإيثيل إلى الأستيالدهيد السام (بطرق مختلفة كالتحول بواسطة انزيم كحول ديهيدروجينيز) للميتوكوندريا و السيتوسول ، شكل رقم (٥-٩) ، ويمكنه أن يحث الموت الموضعى لخلايا الكبد كما يتحول الأسيتالدهيد إلى أستيل كوانزيم (أ) بواسطته أنزيم أسيتالدهيد ديهيدروجينيز. ثم يتحول إلى

أسيتات يتم أكسدتها إلى ثانى أكسيد الكربون والماء. كما يمكـــن وأن يتحــول أستيل كوانزيم (أ) إلى أحماض دهنية ومركبــات أخــرى فــى دورة حمــض الستريك .



شكل رقم (٥-٩) : تمثيل كحول الايثانول

ويلاحظ أن زيادة معدل ($NAD^+/NADH$) الناتجة مـــن التحـــولات تسبب تخليق الجليسريدات الثلاثية كما أن دورة حمض الستريك تبطئ نســـبيا حتى أكسدة الاحماض الدهنية ويزداد تخليق الليبوبروتين فـــى نفــس الوقــت تخفيض تخليق البروتينات وتكوين النتيجة التدهن : أى دهون فى الكبد .

كذلك فإن الكحول يحث تمثيلة بواسطه نظام الاكســدة الميكروســومالية للكحول نفسه وهذا ما يفسر مقاومتة (Tolerance) لمدمن الكحول .

كما أن الكحول ينبه عملية التليف (Fibrogenesis) وتخليق الكولاجيــن فالمستويات العالية من حمض اللاكتيك فى الدم تلعـــب دورهـــا فــى تكويــن الكولاجين بالكبد . و تتطور تليف الكبد يبنى أساسا على هاتين العمليتين .

وسوء استخدام الكحول بدون قصد يكون المســـبب الرئيســى للتليــف الكبدى. كذلك تلعب الآلية المناعية دورها فى التسمم الكبدى بالكحول وهو مـــا يشرح أيضا التطور المتقدم للأذى المزمن بـــالرغم مـــن الغذائيـــة الصحيـــة والامتناع (Abstention) عن الكحول. فالكحول يسبب تمثيل تنشيطى و يستخدم

الأكسجين بقوة أكثر النتيجة (اختزال PO_2 حول الوريد المركـــزى) و لـــهذا فالهيبوكسيا والتتكرز وتكوين الكولاجين تحدث أوليا فى مساحة مركز الفص.

والتغيرات الناتجة تكون فى صورة موت موضعى أو مساحى (Local or Massive necrosis) تشابه الناجمة عن الاصابة الفيروسية مع التهاب واضـــح بالخلايا . ولا يمكن التنبؤ بتكرار حدوث هذه التغيرات بالعديد مـــن حيوانـــات التجريب المعملية مرة أخرى عند التعرض لها (Not-Reproducibility). ونسبة حدوثها منخفضة حيث يصاب بها عدد قليل من أفراد المجموع المعامل بها .

٤ - التليف الكبدى (Cirrhosis):

وهو تغير مورفولوجى مزمن فى صورة فواصـــل فـــى الكولاجيـــن (بروتين النسيج الضام) و المنتشر خلال الجزء الرئيسى بالكبد ممـــا يـــؤدى لتكوين أغلفة ليفية (Fibrous sheath) كشبكة بأبعاد ثلاثية تبدو وكأنها أربطـــة فى قسم نسيج ذو بعدين وتبدو المسافة المحيطة فى مجموعة خلايا الكبد وكأنها عقد صغيرة (nodules) وهنا يختلف نمط تدفق الدم ويكون تتكرز خلية واحـــدة عنصر رئيسي فى نشوء هذا المرض ويصاحب التتكرز نقص فـــى إصـــلاح ميكانيكية الخلايا المثبطة مما يؤدى هذا النقص فـــى نشـــاط جرثومـــة الليفـــة (Fibrous plastic) وتكون ندب لأثر قرح.

ومنشأ التليف غير مفهوم وقد يؤدى تغير الأوعية بخلايـــا الكبـــد دور مساعد فى الكشف عن التليف الذى يحدث نتيجـــة التعـــرض لرابـــع كلوريـــد الكربون أو الحديد أو الألفا توكسين أو إدمان الكحول أو التعرض للكيماويـــات المسرطنة سواء أكانت مواد سامه أو ملوثات بيئية أو كيماويات صناعية .

والحديد الملوث للماء يكون بصورة ملح ذائب مثل بيكربونات الحديـــد و التى يتعرضها للهواء الجوى تتحول للون الاحمر فالبنى. وزيادة الحديد عـــن ٠,٣ مللج /لتر (٠,٣ جزء فى المليون) يؤدى لعسر هضم و أمساك ، وتحتـــوي بعض مصادر المياه الجوفية على تركيزات تصل ٥-٧ مللج/لتر (٣-٧ جـــزء فى المليون) .

الفصل الرابع

ملوثات بيئية و سموم و كيماويات
تثبط
تخليق البروتين

الملوثات البيئية والسموم و الكيماويات المثبطة لتخليق البروتين

٤-١ يؤدى احتجاز جزئيات الملوثات البيئية خاصة العناصر الثقيلة و السموم بخلايا الكبد لتغيرات مورفولوجية هي :

٤-١-١- فقد السيتوبلازم القاعدى (basophilic cytoplasm).

٤-١-٢- ظهور حويصلات بالسيتوبلازم بعد ساعة من الحقن بمركب رابع كلوريد الكربون.

٤-١-٣- تقل ظهور الأغشية الاندوبلازمية الشبكية ويقل عددها ويتمدد وعاء(cislerane) بها وتقل جزئيات الريبوسوم من سطح الغشاء.

٤-٢- وقد تكون التغيرات مبدئية ترجع لتأثيرات مثبطة لتخليق البروتين لإعاقة اندماج الحمض الأميني بالبروتين الكبدي فيؤدى لتتكرز (الايثيونين - داى ميثيل نيتروزأمين - رابع كلوريد الكربون ثيوأسيتاميد - جلاكتوزأمين) ولكن يعترض على ذلك حيث :

٤-٢-١-الإيثيونين (كذلك السيكلوهكسا أميد) يثبط تكوين البروتين دون تتكرز.

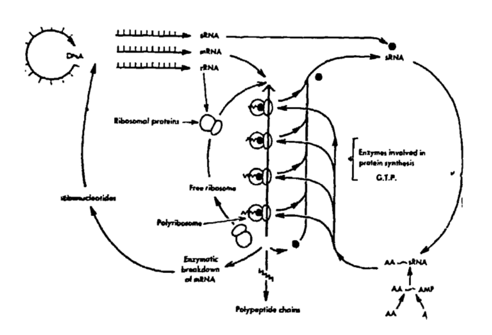
٤-٢-٢- البريليوم يسبب تتكرز موضعى ولا يثبط البروتين.

٤-٢-٣- الاثيونين يمنع اندماج الحمض الدهنى بالبروتين الميكروسومى فيحل الايثيونين محل الميثيونين ويتكون أدينوسيل أيثيونين كبريتى ويتكون (S-Adenosyl ethionine) و الذى يعطى الأدينين الخلوى فيبقى معدل سرعة أدينوسين تراى فوسفات و يثبط حمض الريبونيوكليك (RNA) فيتراكم التراى جليسريد بالكبد خلال ساعة .

٤-٢-٤-الكبد المتدهن نتيجة اصابة ثانوية للتداخل مع أيض البروتين ويمنع الداى ميثيل نيتروز أمين تكوينه.

٤-٢-٥-يتأثر تكوين البروتين لفقد حمض الريبونيوكليك المرسل (m-RNA) من البولى ريبوسوم لميثله الحمض ، شكل رقم (٥-١٠).

٤-٣- وتحمى المعاملة المسبقة بالسيكلوهكساميد الفئران من تغير الريبوسومات عند المعاملة بمركب رابع كلوريد الكربون خلال مدة تأثيرة على الاندوبلازم الشبكى هو ما يفسر بجهد رابع كلوريد الكربون على تكوين البروتين على الريبوسوم ذو الوحدة المنفردة وليس على البولي سوم بالاضافة الى ان ضرر تكوين البروتين الناتج عن التسمم يكون معكوسا بخلاف ما لوحظ مع الايثيونين و البيورمايسن وربما يوضح هذا سبب موت الخلية بمركب رابع كلوريد الكربون والذى لا يحدث مع الجلاكتوز أمين .



شكل رقم (٥-١٠) :تأثير فقد حمض الريبونيوكليك المرسل علي تكوين البروتين .

٤-٤- كذلك فتكوين البروتين لحمض الريبونيوكليك (RNA) والبلازما وخاصة أنه تم ملاحظة مراحل التجلط فاليوريدين يحد من هبوط اليوريدين تراى فوسفات (UTP) الناتج من جلاكتوز أمين -١-فوسفات المتكون بالكبد والمؤدى لتراكم مشتقات اليوريدين داى فوسفات(UDP)للجلاكتوز أمين فيستنفذ اليوريدين تراى فوسفات(UTP) وهبوط اليوراسيل نيوكليوتيد المعتمد على التكوين البيولوجى للجزئيات الكبيرة ، وكان المعتقد أنه يؤدى لتتكرز الاعضاء الحيوية بالجلاكتوز أمين عدة مراحل متوقفا على ميعاد الجرعة (الالتهاب الكبدى والمزمن والتليف وورم) .

الفصل الخامس

ملوثات بيئية وسموم و كيماويات
تسبب سرطان الكبد

٥-كيماويات تسبب سرطان الكبد

يؤدى التداخل بين الأيزوبروبانول و رابع كلوريد الكربون لتسمم كبدى (ولكن لا يؤدى الأيزوبروبانول والأسيتون لزيادة التسمم بالفئران المتعاطية للكلورفورم أو الأيثيلين تراى كلوريد أو البيوتانول أو البيوتان) .

كذلك يساعد حمض السكر التجريتى (Alloxane) أو الأستربتوزوتين (Streptozotin) على زيادة التسمم الكبدى الناشئ عن رابع كلوريد الكربون وتفسر الاجسام الكيتونية داخل الكبد بعدم انضباط السكر بالدم فيشجع عملية التنشط البيولوجى أو يحدث تغير فى القابلية مع الجزئيات بطريقة تشبه تلك المقترحة لتفسير رد الفعل الخاص بالأستيون والحموضة الكيتونية بالتسمم الكحولى (Ketoacetosis)

ومن المواد المسرطنة للكبد والطبيعية المنشأ (Naturally in origin): بيتا و ألفا توكسين و الميكو توكسين و السيساسين (Cysasin) والبيروليذيدين (Pyrolizidine) والسافرول (Safrol)

ومن المواد المسرطنة المخلقة (Synthetic compounds) : الكيل نيتروز أمين و السموم الفوسفورية العضوية وكذلك السموم الكلورونية العضوية خاصة المبيدات مثل مركب الددت (DDT) و المذيبات العضوية مثل الكلوروفوم و رابع كلوريد الكربون و الفنيل كلوريد و الداى ميثيل أمينو آزوبنزين والاستيل أمينو فلورين والجلاكتوز أمين حيث تتفاعل مع الخلية مباشرة أو تدخل تفاعلات ينتج عنها السرطان لحدوث تأثيرات مرضية مزمنة تغير هيكل خلية الكبد خاصة مع الكبد المتليف.

ويعد رابع كلوريد الكربون من أحسن المركبات لدراسة السمية الكبدية وذلك لما له من صفات مسرطنه (Carcinogenic) ، حيث استخدم كمركب نموذجى لأبحاث السمية الكبدية والتسمم الخلوى فتأثيره يظهر من خلال تكون الشق الحر (Free radical) والمتكون خلال عمليات الأختزال التى يتوسطها السيتوكروم ب-٤٥٠.

حيث يتحول رابع كلوريد الكربون إلى الشق تراى كلورو ميثيل (C Cl_3) والشق تراى كلورميثيل بيرواكسى (CCl_3 O_2) . وهذه الشقوق نشطة للغاية وفترة بقاءها قصيرة ، شكل رقم (٥-١١) :

$$COCl_2 \longleftarrow Cl_3C\text{-}O\text{-}O^{\cdot} \xleftarrow{O_2} \boxed{Cl_3C^{\cdot}} \xleftarrow[e^-]{\text{سيتوكروم ب-٤٥٠}} CCl_4$$

$$Cl_3C^{\cdot} \xrightarrow[\text{تركيز منخفض}]{O_2} CHCl_3 : CCl_2,\ HCOCl,\ CO$$

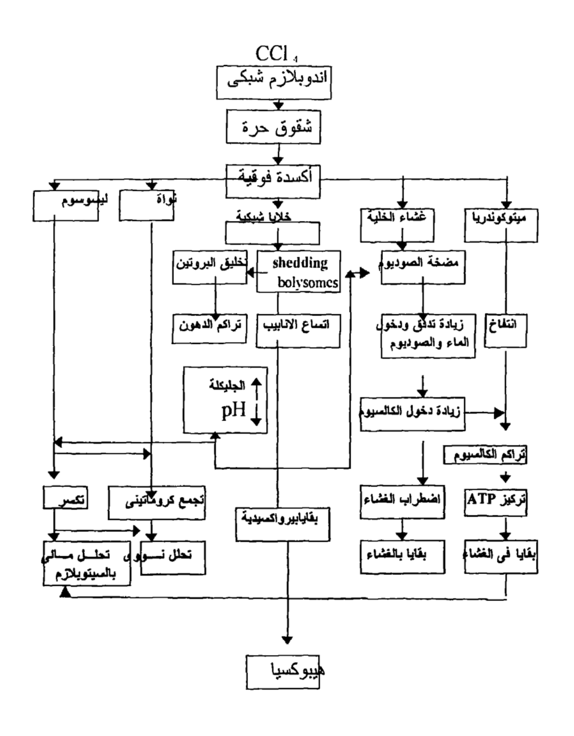
<u>شكل رقم (٥-١١)</u> : تكوين الشقوق الحرة من رابع كلوريد الكربون

٥-١-ويحث رابع كلوريد الكربون الموت الموضعى (التنكرز) بشدة خاصة فى الخلايا الكبدية بمركز الفصوص (منطقة ٣) حيث تركيز السيتوكروم ب-٤٥٠ بها عالى جدا .

٥-٢-وتبدأ هذة الشقوق عملية الاكسدة الفوقية لببيدات الأغشية الحيوية وترتبط تساهميا مع الليبيدات والبروتينات و الأحماض النووية. حيث يكون شق تراى كلورو ميثيل رابطة تساهمية وهنا يتكون بيراكسى تراى كلورو ميثيل بادىء للأكسدة الفوقية لليبيدات و ذلك لسرعة أرتباطه مع المكونات الخلوية. حيث تقود الاكسدة الفوقية الى حادثات متعاقبة أو متتالية كما بالشكل التالى رقم (٥-١٢) والذي يظهر التتابع المحتمل للأكسدة الفوقية للأغشية الحيوية فى الخلية الكبدية حيث يقود تلف الاغشية الى موت موضعى خلوى (تنكرز) ويسرع هذا التأثير تعاطى الكحولات أو الباربيتيورات (Barbiturates) لتنشيطها الانزيمات بينما يخففها الغذاء قليل البروتين حيث تظهر الخلايا الكبدية بوسط الفص أولا الفساد المائى التدهنى .

٥-٣-وتنبيط التزايد -تكاثر الخلية- (Cell Proliferation) له أهميتة فى وقف التسرطن كذلك ظهور شبيهات الانزيم المميتة (Fatal Isozyme) وإنتاج بروتينات جينية مميتة (Fatal protein) وكلها مظاهر مورفولوجية لهذة الخاصية وبعد التحضين لمدة ٦-٢٤ ساعة بالفئران يصبح السرطان الكبدى واضح. ويلاحظ قنوات صغيرة وعقد ورمية بالخلية (Hyper Blastic

(nodules حيث يتضمن النسيج النشوء للسرطان (Histogenesis) سلسلة متصلة لتداعى الخلية الكبدية و التـــى تتطـــور لنشـــوء ورمـــى ضـــار (Malignant .Neoplasis)



شكل رقم (٥-١٢) : تعاقب تأثيرات السمية الكبدية عقب الأكسدة الفوقية

٦-ظـاهرة تكيـف الكبـد(تضخـم الكبـد: Adaptive (hepatomegaly phenomena

تستجيب الحيوانات التجريبية لعدد من المواد الغريبة كالملوثات البيئيـة العقاقير والمبيدات الحشرية والمواد المانعة للتأكسد و إضافات الغذاء بواسـطه التكيف الكبدى (hepato megaly) كتضخم الكبد (Enlargement) وهـو مـا يؤدى لزيادة وزن الكبد والتى ربما ما تحدث عقب تعاطى بعض المواد التـى تزيد المطالب الوظيفية للكبد ويستجيب العضو لـها بزيـادة أو نقـص أنتـاج الانزيمات المتخصصة وذلك من خلال زيادة العضيات المتخصصة والتضخـم الكبدى.

٦-١- ويمكن ملاحظة ثلاث تغيرات سائدة فـى الـتركيب الدقيـق (Ultra structurally) وهي :

٦-١-١-تكاثر (تزايد)الاندوبلازم الشبكى الناعم (SER- proliferation) .

٦-١-٢-تكاثر (تزايد) البيرأوكسي سومات (Peroxysomes proliferation) .

٦-١-٣-تكاثر (تزايد) الميتوكوندريا(Mitochondria proliferation) .

٦-٢-ويصاحب تضخم الكبد الملاحظ فرط استنساخ (Hyperplasia) والمميزة بزيادة تخليق حمض الديزوكسى نيوكليك (DNA). فتضخم الكبد يعد ظـاهرة تكيف و لاتصاحب بتغيرات فسادية بالخلايا الكبدية واضحة ، إلا إذا تعـاطت حيوانات التجريب كمية من مواد غير فسيولوجية مع تـأثيرات سـامة غـير متخصصة. وكنتيجة للأستمرار المتصل من التعاطى فأن الفـئران (mice , rats) ربما أيضا تتطور إلى أورام بالخلايا الكبدية .

٦-٣- و تشمل التغيرات فى النشاط الانزيمى ما يلى :

٦-٣-١-بعض المواد الغريبة كالسموم وكذلك مركب الفينوباربيتـال تنشـط نظام الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO).

٦-٣-٢-تزداد الشبكة الاندوبلازمية الناعمة(SER) بالخلايا الكبديـة كنتيجـة للتخليق (de novo).

ويحدث التكاثر (التزايد :التوالد) أولا في المنطقة رقم (٣) ثم ينتشر منها للمنطقة رقم (٢) والمنطقة رقم (١).

٦-٣-٣- وكنتيجة للتعاطى المزمن لبقايا مركب ددت (DDT) والبيفينولات المكلورة أو أى مواد أخرى مماثلة (والتى تسبب تكاثر فى الشبكة الاندوبلازمية الناعمة) يظهر تطور للغشاء المركزى(Concentric membrane).

٦-٣-٤-ويمكن تمييز مجموعة من المواد الغريبة هنا وهي :

٦-٣-٤-١-مجموعة المواد المحثة للانزيم : و هذة المواد تحت انزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ ومن هنا تتبهة عدد كبير من العمليات الانزيمية والتي يتوسطها أنزيم ايبوكسيد هيدروليز(Epoxide hydrolase) وانزيم الجليكيورونيل ترانس فيريز(transferase Glucuronyle) و من اهم الأمثلة لهذة المواد هو الفينوباربيتال .

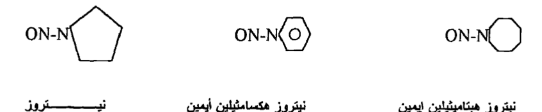
٦-٣-٤-٢- المجموعة الثانية المحثة لأنزيم السيتوكروم ب-٤٢٨ : حيث يقوم هذا الانزيم بحث وتنبيهه عملية هيدروكسلة بنزو- ألفا - بيرين .وأكثر المواد أهمية كمثال لذلك هو مركب ٣- ميثيل كولانثرين .

ويرجع زيادة النشاط الانزيمى إلى الحث المتخصص للنمو فى الكبد الناتج بسبب المواد الغريبة و التى تقود لزيادة فى النشاط الهدمى الانزيمى لهرمونات الجنس و الجليكوكورتيكويدات (Glycocorticoids) وهرمونات الثيرويد.

٦-٤- ويمنع الأتزان الهرمونى (H..homeostasis) هذه العمليات الناتجة من التأثيرات العكسية فاذا كانت آليات الأتزان غير مؤثرة ، وأن حالة من عدم الاتزان الهرمونىتظهر من ذلك فإن الفينوباربيتال على سبيل المثال يتم انتاج الصفراء من خلال زيادة فى أحماض الصفراء .

٦-٥-وتعاطى المواد الغريبة والتى تحت نظام الانزيما الميكروسومالية يؤدى إلى ظاهرة التكيف فعند جرعة ما فإن أقصى تأثير على النشاط الانزيمى : حجم الكبد ومستوى تخليق حمض الديزوكسى : بتحصيل عليها بعد عدة أيام. وبالنتيجة فإن أتزان جديد (حالة الثبات :Steady state) يصل إليها . وزيادة وزن الكبد إلى كمية DNA والنشاط الانزيمى ستعتمد على الجرعة.

٦-٦- والتغيرات التكيفية تكون عكسية (deadaptation) ومعدلها يكون متصل بمعدل الإزالة ولهذا فأيضا بفترة نصف الحياة. وفى حالة dead فإن تخليــق denovo لمكونات الخلية يكون مؤقت (suppreased). كذلك ايضا فهناك زيـادة مؤقتة في عدد حجم الحويصلات الملتهمه تلقائيا والمتحدة مع زيادة فى نشــاط الأنزيمات فى الليسوسومال لهضم أجزاء من الشبكة الأندوبلازمية. والنشـــاط الانزيمى الميكروسومال يعوده مرة أخرى طبيعى. وزيادة فـــى DNA ربمــا تقاوم لعدة أسابيع وربما لأن DNA أكثر والخلايا الكبدية لها تجول انقلابـــى Turnover منخفض وفى النهاية يعود DNA لطبيعته.



نيتروز هبتاميثيلين ايمين | نيتروز هكساميثيلين أيمين | نيـــــــتروز بيروليدين

مسرطن للكبد والرئة والمرئ والأنف | مسرطن للكبد والمرئ والتجويف الأنفى | مسرطن للكبد

٧-الاكسدة الفوقية لليبيد (Lipid peroxidation) :

٧-١- وجد أن المواد المانعة للتأكسد الليبيدى (L. Antioxidant) تقى الفــئران من تأثير المذيب : رابع كلوريد الكربون و عليه فالتنبؤ بأن البيروكسيد الدهنــى تعيق الاستجابه للشقوق الحرة (الناشئة مــن الكســر المتجــانس (Homolytic cleavage) لرابع كلوريد الكربون) بالنسيج الاندوبلازمى الشبكى فتهاجم قنـاطر الميثيلين (diens) لسلسلة من جانب حمض دهنى غير مشبع لدهن ميكروسومي فينتج تغير مورفولوجى ووظيفى بالنسيج الاندوبلازمـــى الشــبكى أو تحولـــه لكلوروفورم ونقص نشاط انزيم جلوكوز -٦- فوسفات ونقـــص فـــى تخليــق البروتين ومقدرة الكبد على تكوين وأفراز بروتين دهنى منخفض الكثافة .

٧-٢-وعند تحضين ميكروسومات الكبد مع رابع كلوريد الكربون وتتبع انتــاج مالونيك داى الدهيد وكذلك نشاط جلوكوز -٦- فوسفات فى بيئــــة لاهوائيــة انطلقت شقوق حرة لليبيدات الميكروسومية.

وأستنتج ان الانحلال البيروكسيدى لليبيدات غير المشبعة هو المسئول عن نشاط جلوكوز -٦- فوسفات. كما تتبع تحول رابع كلوريد الكربون لكلورفورم باستخدام ميكروسومات الكبد وبيروكسيد ومحتويات السيتوكروم ب-٤٥٠ و نشاط جلوكوز -٦- فوسفات واختبار نشاط الأمينوبيرين ديمثليز فلم يلاحظ نقص فى سيتوبلازم ب-٤٥٠ بينما لوحظت زيادة فى مالوبيك داى الدهيد ونقص بنشاط الانزيم

٧-٣- وتغير نشاط الانزيم الميكروسومي برابع كلوريد الكربون هو تأكسد مسبق لليبد وليس رابطة اتحاد مع رابع كلوريد الكربون المشتق من جذريات الليبيدات الميكروسومية وبالرغم من ان هذه الرابطة تطلق أصول حرة لكنها ليست المسئولة عن نقص نشاط الأنزيم بل يشارك فى نقص أنواع أخرى بالليبيد الميكروسومي .

٧-٤- ولقد درس التأكسد المسبق لليبد فى تولد رابع كلوريد الكربون المثبط لتكوين البروتين لذا فإستخدام مانع أكسدة يمنع ظهور الكبد المتدهن والتنكرز وعلى اية حال فإن تكوين البروتين باندماج الليوسين فى البروتين الكبدى لم يتغير بإستخدام مانع الاكسدة وأثناء تأكسد الليبد لا يتضمن فشل وظيفى للمركب الخلوى .

٧-٥- ويوجد العديد من العوامل المساهمه فى موت الخلية بعد تأكسد الليبيد والذى يسبب تأكسده نتاج منتشر لعامل السم الذى ليس فى صورة شقوق حرة ملوثة لخلايا كرات الدم الحمراء والبروتوذوا السابحة بالدم مما فتح مجال جديد لشرح كيفية تغيرحالة التأكسد الدهنى المسبق .

وبدراسة العلاقة بين استجابة الجرعة والتسمم الكبدى عن الكلورفورم أكبر لوجود قناطر المثيلين مندمجة ونقص نشاط أنزيم جلوكوز -٦- فوسفات حيث كانت الفئران المعادلة بالفينوباربيتال نتج قناطر مثيلين خلال مرحلة فقدان الحس وأنخفاض شديد بنشاط الانزيم . أن الفئران المعاملة بالفينوباربيتال كانت أعراضها اشد مما يثير الشك فى استخدام التأكسد الليبدى كميكانيكية مهلجنة تسبب الموت (Necrogenic Halogenation Hydrocarbons).

الباب السادس

دور الجلوتاثيون
فى تمثيل السموم و الملوثات البيئية
ووقاية الكبد منها

مقدمة

يوجد الجلوتاثيون بكل أنسجة أعضاء الجسم وبكل أنواع الكائنات الحية تقريبا وغالبا ما يوجد بتركيزات عالية في الكبد (٢١٤مللج / ١٠٠ جم نسـيج) وفي الطحال (١٤٠ مللج /١٠٠ جم نسيج) وبالكلية (١٢٥مللج /١٠٠ جم نسيج) و بالبنكرياس (١٢٠ مللج / ١٠٠ جم نسيج) و بالرئتين (٦٣مللج /١٠٠جـم نسيج) و بالقلب (٥٧ مللج / ١٠٠ جم نسيج) .

وتتلخص وظائف جزيء الجلوتاثيون بالجسم في :

- إزالة الهيدرو بيراكسيدات (Hydroperoxides) من الجسم .
- الحماية من الإشعاع المتأين (Ionizing radiation)
- صيانة مجاميع السلفهيدريل بالبروتينـــات (Maintenance of sulfhydryl status of proteins)
- تعقيد المواد الغريبة أو المواد داخلية المنشأ النشطة بالأضافة الي إزالـة سميتها أو أفرازها .
- نقل الأحماض الأمنية جاما-جلوتاميل (Gama-Glutamyl amino acids) .

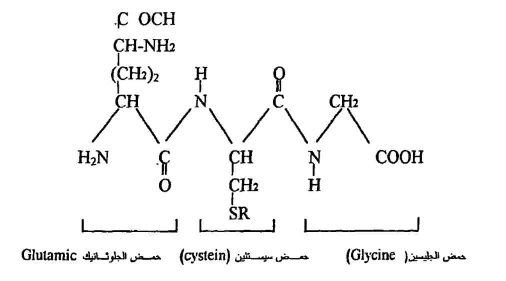
حيث تصاحب العديد من هذة الوظـــائف تفـاعلات عنـد مجموعـة السلفهيدريل السيستنيل(Cysteinyl sulfahydryl) بمركب الجلوتاثيون وفي وجـود الأنزيمات ، حيث بعض هذة الأنزيمات تكون وظيفتها فـــي الأرتبـاط الغــير أنزيمي وتخزين المركبات مثل البيلروبين وصبغات الآزو والتي يطلق عليـــها في هذة الحالة ليجاندين(Ligandin).

وأشارت أخيرا الأبحاث الحديثة لكيمياء الخلية عكس ما كان معتقــد سابقا من أنتظام توزيعه (تركيزه) في الكبد، حيث أثبتت الأبحاث أحتواء الخلايا الكبدية حول الوريد المركزى على كمية أقل من باقي الخلايا بالفص الكبـدي ، و لهذا أهميته الواجب أخذها في الاعتبار عند دراسة السمية لممثلات جزئيـات السموم المؤكسدة والناتجة من التمثيل التأكسدي للسموم و العقــاقير و المــواد الغريبة.

٦-١ – التخليق الحيوى للجلوتاثيون (Glutathion Biosynthesis):

يتطلب التخليق الحيوى للجلوتاثيون كببتيد ثلاثي :

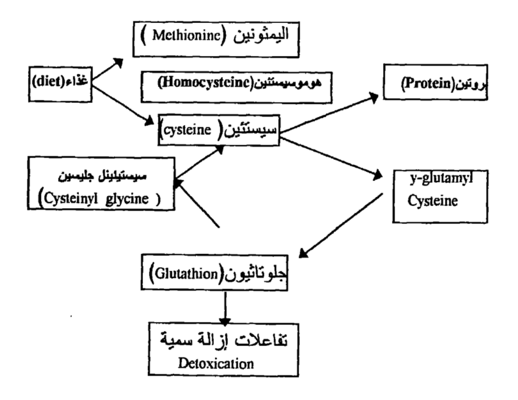
(GSH : y -glutamyl - cysteinyl - Glycine) ثلاث أحماض أمينيـــة هي حمــض السيســتئين (Cysteine) و حمــض الجلوتــاميك (Glutomic) وحمض الجليسن (Glycine) حيـــث يتــم إنتــاج الحــامضين الأخــيرين (الجلوتاميك و الجليسين) بالعديد من المسارات التمثيلية المختلفة ، شكل رقم (٦-١) .



شكل رقم (٦-١) : التركيب البنائى لجزيئى الجلوتاثيون (Glutathion : GSH)

و باهتمام شديد هنا ستوجه الأهمية لإمكانية وجود السستئين و الذى غالبا ما يوصف بانه حمض أميني شبه أساسي (Semi - essential) وان كان غير متاح في الغذاء بكميات مناسبة للإحتياج إليها ، لذا يلزم تخليقة وبمسار سيستاثيونين (Cystathionine) من المثيونين (Methionine) وهو ما يوضحة المسار التوضيحى بالشكل رقم (٦-٢) .

وباستخدام حمض السستئين المعلم (Labeled cysteine S^{35}) و المتحد بسهولة وبسرعة مع الجلوتاثيون الكبدى ، كما أو ضحت نتائج دراسة انهياره (Decay) على مصدرين تركيبين للجلوتاثيون ، و أن التركيز الثابت يحتوى على ٣ ميكرومول / جم كبد و فترة نصف عمره ٢٨ ,٩ ساعة (انزيمات SH الغير نشطة نتيجة أكسدتها) ، بينما كان تركيز الجلوتاثيون المعلم بين ٤- ٥ ميكرومول / جم و فترة نصف حياته هي ١ ,٧ ساعة .



شكل رقم (٦-٢) : العلاقات المتداخلة لتمثيل الأحماض الأمينية (المحتوية على كبريت) و الجلوتاثيون .

ولوحظ أن التجويع (التصويم Starvation) لمدة ٢٤ ساعة يؤدى لنقص في تركيز الجلوتاثيون في الكبد بدرجة معنوية و عند معاودة التغذية (Re feeding) يزداد الجلوتاثيون بعد ساعتين ويصل لحده الأقصى بعد ٨ ساعات ، و يعتمد معدل التخليق أساسا على التغذية بغذاء يحتوى على الجيلاتين المحتوى على نسبة منخفضة من السيستئين (Cysteine) كمصدر بروتيني، وهنا يتم الامتداد بالغذاء بكميات مختلفة متتالية من السيستئين .

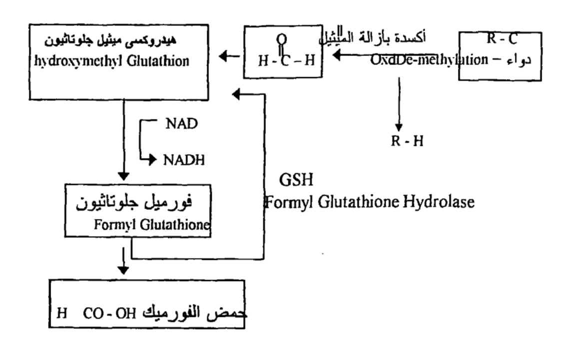
ب- وظائف الجلوتاثيون بالجسم (Glutathion functions) :

يقوم الجلوتاثيون بإنجاز وظائف مختلفة مستقلة كثيرة داخل الخلايا وتختلف أهميتها من نسيج لآخر. وقد سبق الاشارة لوظيفته في تخزين السيستئين .

ونظرا لاحتوائه على مجموعة السلفهيدريل (SH-) فقد وجهة أغلب الاهتمام للدور الممكن أن تلعبه هذه المجموعة والمتعلق بنشاط الأنزيمات المحتوية عليها. وهنا تظهر أهميته كمرافق أنزيمي شكل رقم (٦-٣) للمحافظة على الأنزيمات المحتوية على مجموعة السلفهيدريل من التثبيط بالمعادن الثقيلة (Heavy metals) و جزئيات السموم العضوية وعمليات الأكسدة المختلفة أو إعادة التنشيط لأنزيمات السلفهيدريل (الغير نشطة نتيجة أكسدتها الي داى سلفيد : حالة ثنائية الكبريت) ، وعليه يأخذ التفاعل مرحلتين (مع الأخذ في الاعتبار أن الجلوتاثيون (GSH) عندما يتفاعل يأخذ الصورة الأيونية (GS^-)) و هما:

$$GS^-(GSH) + R - S - S - R \Leftrightarrow GSSR + RS^- \quad \text{(نشط)}$$

$$GSSR + GS^- \Leftrightarrow GSSG + RS^-$$

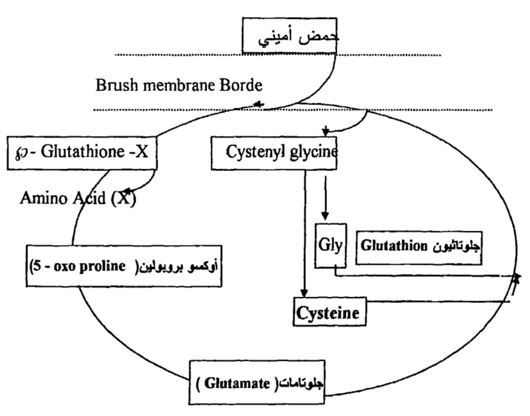


شكل رقم (٦-٣) : الجلوتاثيون كأنزيم معاون لأنزيم الدهيد-ديهيدروجينز

كذلك يعمل الجلوتاثيون كمرافق أنزيمي لأنزيم جليواكساليز (Glyoxalase) و الذي يلامس تفاعل تحويل الميثيل جليكوكسال الى حمض اللاكتيك .

كذلك يساعد على أكسدة بعض الألدهيدات مثل الفورمالدهيد والذى ينتج عنه تمثيل كثير من العقاقير بالأكسدة وإزالة مجموعة الميثيل بالأكسدة (Oxidative de- methylation) كذلك ينتج أثناء تمثيل الفورمالدهيد .

كما يلعب دوره في الانتقال الغشائي للأحماض الأمينية خاصة بالكلية حيث يأخذ نصيبه بجهاز الانتقال والمتضمن إعادة أمتصاص الأحماض الأمينية ، و يعتبر تصيد الحمض الأميني والذي يسهل تحويل متبقيات حمض الجلوتاميك كحمض أميني الي ببتديد ثنائى (Dipeptide) وبنهاية الامر يعاد تكوين الجلوتامات ثم تتحد مع السيسئين و ينفرد الجليسين كنتيجة لعملية انتقال الببتديد (Trans peptidization) الى جلوتاثيون ، شكل رقم (٦-٤) ، و بالرغم من أنه أصبح ثابتا الآن أن أنزيم الجلوتاثيون ترانس ببتديز (Glutathion Trans peptidase) يكون نشط في السطح المهدب للتجويف الكلوى الأبنوبى (Brush border of kidney lumen) .



شكل رقم (٦-٤): دور الجلوتاثيون فى نقل الحمض الأمينى من دورة ɣ-جلوتاميل .

ولا يكون مقبول القول بأن هذا الأنزيم يلعب دور هام في انتقال الأحماض الأمينية ،حيث ثبت أن أنزيم: جلوتاميل ترانس ببتيديز (G lutamyl tianspeptidesc) يكون خارج الخلية وغير متاح للجلوتاثيون داخل الخلية ،

وربما يتضمن دوره الأساسي مرحلة تحول الجلوتاثيون المرتبط الي حمض ميركابتيوريك مرتبط بمحفظة الكلية .

كما يلعب الجلوتاثيون دوره في انهيار سمية العديد من جزئيات السموم(Detoxication)فيقوم الجلوتاثيون بدورين هامين في إزالة السمية فيمكنه الارتباط مع العديد من الجزئيات السامة و ممثلاتها (تمثيل من النوع I) أو أنه يزيل السمية للأكاسيد الفوقية (Epioxides) كنتيجة لسعته على اخذ نصيب فى نظام الأكسدة والإختزال(Redox) . فالجلوتاثيون كمادة اقتران في التفاعلات التى يدخلها والتى أمكن تقسيمها لتفاعلات إضافة بسيطة أو إضافة مع إزالة أو إحلال و بكلاهم يتفاعل كجوهر محب للنواة (نيوكليوفيللي) مع المراكز الاليكتروفيلية. وعلى النقيض من العديد من تفاعلات الأقتران الأخرى فان إقتران الجلوتاثيون لا يحتاج الى جزئيات أدينوسين تراى فوسفات . (ATP)

و العديد من تفاعلات الاقتران تحدث بسرعة و تلقائية تحت الظروف الفسيولوجية الطبيعية وبدون تتدخل أنزيمي ولكن بعضها الآخر يعتمد في نشاطه على أنزيم الجلوتاثيون –كب– ترانسفيز (GST) و ربما يعقب تكوين الجلوتاثيون المرتبط سلسلة من التفاعلات المؤدية لتحول الجلوتاثيون الى حمض ميركابتويوريك(Mercaptouric acid) .

و لقد تم فصل العديد من صور أنزيم الجلوتاثيون –كب– ترانسفيريز (G S T) من كبد الفئران و أشير إليها بالرموز E, D, C, B, A, AA ، أما بالنسبة للأنزيمات التى تم فصلها من كبد الإنسان فرمز لها بالرموز $\epsilon, \delta, \gamma, \beta$, α . و لقد تم فصل الأنزيمات لمجموعتين بواسطة الحمل الكهربي (Electrophoresis) حيث بلغ الوزن الجزيئي لأنزيمات كبد الفأر ٤٦,٠٠٠ و يتكون من تحت وحدتين (Sub unites) يكونا ١٥% تقريبا من وزن البروتين الكلى الذائب بكبد الفأر و أكثر ٢% من وزن كبد الثدييات . و إحدى أنزيمات كبد الفأر الناقلة للجلوتاثيون (جلوتاثيون –كب– ترانسفيريز : ب Glutathion) (S- transferase : B– والذي وجد أنه مطابق لليجاندين (Ligandin) وهذا البروتين وزنه الجزئيى ٤٥,٠٠٠ و يرتبط بالبيلروبين وببعض الاسترويدات

والبنزيل بنسلين الغير متكافئ(Non - c ovalent) و يكون حوالـى ٥% مـن البروتين الكلى الذائب في كبد الفأر فيلعب دور هام في تصيد البيلروبين والناتج من إنهيار الهيموجلوبين في بعض الأنسجة الأخرى

ويعد نشاط الأنزيم عالي في العادة بالكبد ويختلـف بشـدة بـإختلاف الأنواع ، و يزيد معدلات نشاط الأنزيم للثلاثة أضعـاف بواسـطة العقـاقير والمواد الكيمائية المتداخلة والممثلة ميكروسوميا و المحفزة للأنزيم (Induces) مثل الفينو باربيتون و الهيدروكربونات عديدة الحلقات والمركبـات العضويـة الكلورونية .

والمركبات الخاضعة للاقـتران مـع الجلوتـاثيون (Compounds undergoing conjugation with Glu.) مثل العديد من جزئيات المواد السامة والعقاقير والمـواد المسببة للسرطان والتى يتم إفرازها خارج الجسم كمواد مقترنة بالجلوتاثيون أو الميركابتويوريك .

فعند أخذ جرعة من المركب (١،٢،٣ -تراى كلورو-بارا نيتروبنزين) بتركيز ٤١% يتم افرازها فى صورة حمض ميركابتويوريك فى الأرانب ويتـم الاقتران بعد نزع ذرة الكلور من الجزئيى . أما مركـب نيـتروكينولين -ن- أكسيد (Nitroquinoline -N- oxide) فهو مسرطن فعال علي الفـئران الكبـيرة والصغيرة ويرتبط بسهولة مع أنزيم: جلوتاثيون ترانسفيريز ولكـن الاقـتران المتوقع في الإفراز لم يتم معرفته للآن والمسبب للسـرطان (Ultimate) ربمـا يكون مشتق أميني هيدروكسيلى .

NO_2

نيتروكينولين-ن-أكسيد

Cl Cl Cl NO_2

١،٢،٣-تراىكلورو-بارا-نيتروبنزين

وقوة التسرطن تتوازى مع قوة الارتباط مع الجلوتاثيون بالرغم مـن احتمال كونها عملية إزالة سمية (Detoxication) .

أما هاليدات الألكيل أو الآريل مثل كلوريد البنزين المسـرطن والـذى يمثل الي حمض الميركابتيوريك تتفاعل مع الجلوتاثيون حيث نصف الجرعـة تفرز بهذا المسار بالأرانب ، شكل رقم (٦-٥) .

R-X

هاليد الكيل (أريل) Glu. S – transferase R – SG ج- glutamyl Transferse

Alkyl / Aryl halide Hx glutamate

$$R-S-CH(NH_2)-CO-N(H)-CH_2-COOH$$

N- acetyl Gly - Cysteinyl glycine

حمض ميركابتويوريك $R-S-CH_2-CH(NH-CO-CH_3)-COOH$ ← N – Acetylase ← $R-S-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

شكل رقم (٦–٥) : مسار تفاعل هاليدات الألكيل / الأريل مع الجلوتاثيون .

أما مركب البروباكلور (Propachlor) والمستخدم بتوسع كمبيد للحشـائش (Herbicides) فيتم إخراجه من أجسام الفئران بصورة ميركابتويوريك : وكـانت أول مرة يشار فيها لتكوينة (من الكلور بنزين والبرومو بنزين) حيث تمثل أولا الى أيبوكسيدات(E poxides) والتى بدورها ترتبط

$$C_6H_5-N(CO-CH_2Cl)(CH(CH_3)_2)$$

بعد ذلك بالجلوتاثيون ، كما أنها جاهزة للارتبـاط التسـاهمي بـالعديد مـن الجزئيات الكبيرة في الخلية، مما يؤدى لتكوين موت موضعي بالكبد (تنكـرز) إذا ما أستنفذ الجلوتاثيون بهذه الأنسجة :

$$Alkyl-CH_2-CH_2Cl \xrightarrow{Epoxidation} Alkyl-\overset{O}{CH-CH_2} \xrightarrow{GSH} Alkyl-CHOH-CH_2-SG$$

أما هاليدات الأكيل و مركبات النيترو فتمثل بكبد الفئران والأرانب لحمض الميركابتويوريك حيث تخرج هذه الصورة بنسبة ٢٠ - ٢٥% ومن المحتمل أن هذه المركبات تمثل أولا إلى إيبوكسيدات ثم تتفاعل بعد ذلك والمركبات التابعة لهذه المجموعة هي ألكيلات مضادة للخصوبة (معقمات Chemosterliants : Alkyl Anti Fertility) مثل ألفا- كلورهيدرين : (α- chlor hydrin و بروموفاليتين : (Bromovaletin : (CH3)$_2$ - CH-CHBr-CO-) و CH_2Cl-CHOH-CH_2OH) NH-CO NH_2 شكل رقم(٦-٦) .

شكل رقم (٦-٦) :خطوات تحول النفثالين السام وإزالتة من الجسم في صورة حمض ميركابتويوريك

كذلك يمكن للفئران بنوعيها إخراج جزئيات الفيناسيتين(Phenacetin) بعد ارتباطه بالجلوتاثيون وطرحه خارج الجسم في صورة حمض ميركابتويوريك غير سام :شكل رقم (٦-٧)

NH-CO-CH_3 → [NCOCH_3] → NCOCH_3 (SG, OH)

Phenacetien فيناسيتين

(macro molecules)
Detoxication

NH-CO-CH_3

OH S-CH_2-CH(COOH)NH-CO-CH_3

حمض ميركابتويوريك

شكل رقم (٦-٧) : مسار تحول الفيناسيتين وطرحة خارج الجسم في صورة حمض ميركابتويوريك

كذلك تتمكن العديد من الكائنات مثل الفئران والأرانب من إخـــراج بعض جزئيات السموم الفوسفورية العضوية بتفاعلها مع الجلوتاثيون .

$(CH_3O)_2 - P(S)O-C_6H_4-NO_2$ → $(CH_3O)2P(S)OH + GS-C_6H_4-NO_2$

$(CH_3O)_2 - P(S)O-C_6H_4-NO_2$ → $(CH_3O)OHP(S)OH$ C_6H_4 NO_2 $+ CH_3$-SG

وظاهرة التطفر (Mutagenesis) لمركب ٢،١ -داى كلوروايثـلن (1,2- dichloro ethane) تشجع ويشـــدة بواســطة الجلوتـــاثيون وأنزيـــم الجلوتـــاثيون ترانسفريز وهذا يشير بأن نتائج الارتباط في التنشيط الحيوي وليـــس لإزالـــة السمية والمادة المتفاعلة (Sulfur half mustard : R- S- CH_2 - CH_2)

و كذلك الفوسجين (Phosgene) الممثل النشط (Active metabolite) للكلورفورم فـــى الفئران والذى يرتبط سريعا بالجلوتاثيون (GSH):

$$CHCl_3 \xrightarrow{O} COHCl_3 \rightarrow COCl_2 + HCl \xrightarrow{GSH} \underset{S \diagdown\underset{\underset{O}{\|}}{C}\diagup N - GLY}{CH - CHO - CLY}$$

أما هاليدات الألكين وهى مجموعة هامة من المركبات المســـرطنة مثل الفينيل كلوريد (Vinyl chloride: $CH_2 = CHCl$) والفينليدين (Vinylidene: $CH_2 = CCl_2$) والمخدر هالوثان (Halothan: $CF_3 - HCl$). فعلى سبيل المثال يمثل الفينيـــل كلوريد الى الايبوكسيد (تفاعلات أولية : تمثيل من النوع I) ثم يرتبـــط مـــع الجلوتاثيون سريعا بعد ذلك:

$$CH_2 = CHCl \xrightarrow[(O)]{Epoxidation} CH_2 - \underset{\diagdown O \diagup}{CHCl} \xrightarrow{CSH} CH_2 - CHO \xrightarrow[GS]{GSH} CH_2 - COOH$$

كلوريد الفينيل

كذلك الحال فكل جزئيات المركبات الكين كلوريد (CH_2=CH-CH_2Cl) تمثـــل وبسرعة لحمض الميركابتويورك حيث تمثل أولا الى أيون الكربونيم (أكرولين (Acrolein : CH_2=CH-CH_2Cl) وهو ممثل وسطى وقد يكون المسئول عن الســمية الكبدية لمركبات الألكين اذا ما أستنفذ الجلوتاثيون من الكبد .

أما هيدروكربونات الأريل إيبوكسيد (Aryl hydrocarbon epoxide) مثـــل الهيدروكربونات الآروماتية عديدة الحلقات وهى مجموعة مـــن المســـرطنات البيئة و التى تلعب دورها في السرطانات البشرية خاصة سرطان الرئتيـــن و القناة التنفسية حيث يعدا العضوين الرئيسين و النموذجين لإخراجها (بنزوبيرين Benzo - α - pyrene :) و الذى يدخل في عملية تمثيـل تأكسـدي بـالاندوبلازم الشبكى لتكوين الشكل الايبوكسيدى ثنائى الهيدروكسـيل المسـرطن - Diole) epoxides) ويساعد أنزيم جلوتاثيون ترانسفريز بكبد الإنسـان والفـئران علـى الاقتران بالمركب السابق (إيبوكسيدات) في وجود الجلوتاثيون ، وبتتابع التفاعل الخاص بهما يتكون النفثالين ومشتقات حمض الميركابتوبورك ثم يأخذ النفثـالين نفس المسار السابق في الإخراج .

(Benzo-α-pyrene) بنزو-α-بيرين

أما المركبات ألفا و بيتا الغير مشبعة فـان الشـق المحـب للنـواة (النيوكليوفيللى $(SG)^-$) يكون مستعد و بسرعة للتفـاعل معـها عـن طريـق الأضافة الى ذرة الكربون بيتا والخاصة بالرابطة الزوجية ألفـا ، بيتـا مثـل مركب أكرولين (Acrolein : CH_2=CH-C-HO) وهو المكون الرئيسى في التدخيـن ، كذلك الأكريلاميد (Acrylamide : CH_2=CH-C-HO)

$$CH_2 = CH\text{-}CHO \xrightarrow{GSH} GSCH_2\text{-}CH_2\text{-}CHO$$

ولقد أستخدم إحدى أفراد هذه المجموعة من المركبات وهو مركب داى إيثيل ماليميد (Diethyl male imide) وبكثرة في تجارب استنفاذ الكبد للجلوتاثيون .

أما المركب آريل أمين (Aryl - amine) والمركبات القريبة منه ومركب الفيناسيتن (Phenacetin) والذي يفرز في يوريا الانسان بصورة حمض ميركابتويوريك نتيجة اقترانه بالجلوتاثيون لوحظ أنة يستنفذ بقوة وبدرجة مكثفة مركب الجلوتاثيون من كبد الفئران ولذا فكثير من حالات التسمم الكبدي لبرانشيمية الكبد يكون نتيجة لإستنفاذ الجلوتاثيون .

ج- إزالة السمية بالجلوتاثيون بنظام الأكسدة والأختزال
(D etoxication Utilizing Glu. Redox)

يتأكسد الجلوتاثيون (كمادة مختزلة) بسرعة بالأكسجين في وجود معادن مساعدة لتحفيز التفاعل الى أكسيد الجلوتاثيون (GSSG) :

$$2GSH \xrightarrow[\text{NAD +/ NADPH}]{\text{Glutathion Reductase}} GSSG + H_2O$$

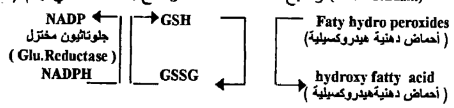
وتتمكن الصورة المؤكسدة للجلوتاثيون وفي وجود قليل من الجلوتاثيون (GSH) وبواسطة أنزيم الجلوتاثيون المختزل وفي وجود المرافق الأنزيمي (NADPH) ، وحديثا أصبح من الواضح أن نظام الأكسدة والاختزال المتضمن الجلوتاثيون يمكن وأن يلعب دور هام في إزالة السمية للدهون الفوق أكسيدية (Lipid peroxides) .

أما الأحماض الأمينية العديدة الغير مشبعة بالخلايا تكون بصورة مكونات بالغشاء الفوسفوليبيدى أما خارج الجسم فتجتاز الأحماض الدهنية عملية أكسدة فوقية في معلق الانسجة أو القطعة التحت خلوية (In- Vitro) ، وتحدث الأكسدة الفوقية سريعة بالاندوبلازم الشبكي و يحفز بأضافة حمض الاسكوربيك أو NADPH والحديد فى تحفيز الأكاسيد الفوقية ، ومن السهل البرهنة على تكوين فوق الاكاسيد الدهنية فى الجسم ولكن الطرق الحالية تبنى على تبخير الايثان وهذا يشير لتكوين الاكاسيد الفوقية بالجسم مماثلة .

والهيدروكسيدات يمكنها تدمير الخلية بطرق متعددة فهي مواد مؤكسدة قوية يمكنها أكسدة مواضع الضعف (Vulnerable) المحتوية على مجموعات سلفهيدريل (SH) وشقوق حرة يمكن أن تنتج عن إنهيارها والتى بمقدورها أن تتفاعل وتخرب مكونات الخلية .

والهيدروكسيدات غير ثابتة فتحدث بها سلسلة من التجزئيات سريعة وهى تؤدى لعدم ثبات الغشاء المحتوى على الفوسفوليبيدات ولإنفراد الألدهيدات الغير مشبعة والسامة سواء بالانزيمات أو الجزئيات الحيوية الكبيرة . وتخريب الغشاء يمكن وأن يؤدى لإضطراب تمثيلى حاد بعدة آليات وعلية فنفاذية الأغشية الخلوية الداخلية للأليكتروليتات والجزئيات العضوية الصغيرة تزداد بقوة أما نشاط الأنزيمات المرتبطة يمكن أن تقل بشدة أو تنتهى تماما وقد يكون لهذا أهمية في تمثيل العقاقير لان هذا يوضح نشاط الأنزيمات العديدة بالشبكة الاندوبلازمية والمحتوية على السيتوكروم ب-٤٥٠ المرافق له والمشتركة في أكسدة العديد من العقاقير تقل جدا عندما تحدث عملية الاكسدة الفوقية بغشاء الشبكة الاندوبلازمية .

ولقد أظهر الجلوتاثيون دوره في وقاية الخلية من البيروكسيدات بانزيم جلوتاثيون بيروكسيديز والذي يحول الأحماض الدهنية الهيدروبيروكسيدية(F aty hydroperoxides)لأحماض هيدروكسيلية غير ضارة ، ومن الشيق أن مركز نشاط هذه الأنزيمات يحتوى على السيلينيوم (Selenium) وهذا المكون لسنوات عديدة يضاف للغذاء كمادة مانعة للأكسدة (Anti- Oxidant) وتتابع هذه التفاعلات موضح بالشكل التالي رقم (٦-٨) :



شكل رقم (٦-٨) : إزالة الأحماض الدهنية الفوق أكسيدية

د- أستنزاف الجلوتاثيون من الانسجة (Deplation of Glu. from Tissues)

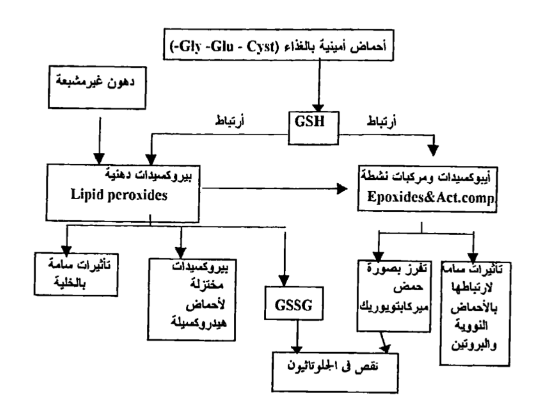
يتمكن الجلوتاثيون من الدخول في العديد من تفاعلات الاقـــتران للعديد من جزئيات السموم والملوثات البيئيـــة (Enviromental pollutants) والعقاقير والمواد الغريبة الأخرى لطرحها خارج الجسم و أرتفاع تركيزها قد يؤدى لأستنفاذ الجلوتاثيون من الكبد وهذا ما أتضـــح مـــن المعاملـــة بالبارسيتيمول (Paracetemol) لخنزير غنيا والتى يمكنها تقليل الجلوتـــاثيون الكبدى الى ٤٥% رغم أنه يوصف كعلاج .

كذلك مركبات السلفهيدريل بما فيها الجلوتـــاثيون والسيســـتامين(Cystamine) ، ن- أستيل سيستئين و التـــى تفيـــد فـــي عـــلاج التســـمم بالباراسيتيمول .

كذلك تؤدى المعاملة بمركب داى إيثيل ماليـــات (Diethyl maleate) الي أستنفاذ أكبر للجلوتاثيون من الكبد و ربما يستنفذ أيضا عـــن طريـــق التخليق الغير تام(n - adequate)عندما يتناقص الأمداد بالأحماض الأمينية خاصة السيستيئين كذلك فتكوين بيروكسيد الدهون بالأنسجة بأكسدة (GSH) و تحوله للصورة المؤكسدة (GSSG) فستنفذ كميات كبيرة من الجلوتاثيون و المتاحة للأقتران ،شكل رقم (٦-٩) .

والتمثيل التأكسدى للسموم يؤدى لتكوين فـــوق أكاســـيد ذات قـــوة اليكتروفيلية عالية تهاجم العديد من الجزئيـــات الكبـــيرة مثـــل حمـــض الديزوكسي نيوكليك (DNA) والبروتينات . وإستنفاذ الجلوتاثيون بأى من التفاعلات السابقة يؤدى لترك الخلايا معرضة للهجوم بالمواد الغريبـــة المتفاعلة السابقة .

وباستخدام خلايا الكبد المعزولة مـــن كبـــد الفـــئران والمعرضـــة للباراسيتيمول أدت لنقص في حيوية الخلية (Viability) والتى تم تفســـيرها بزيادة نفاذية غشاء الخلية كذلك تم الحصول على نفـــس النتـــائج عقـــب المعاملة بالداى إيثيل ماليات للفئران .



شكل رقم (٦-٩) : العلاقات المتداخلة في تمثيل الجلوتاثيون

تقييم السمية الكبدية (Evaluation of Hepatoloxicity)

يمكن تقسيم السمية الكبدية للمواد الغريبة تبعا لأضرار الكبد التى يمكن تتبعها أو التى لا يمكن تتبعها وهو ما يتضح من المناقشة التالية:

١- فالتفاعلات الممكن تتبعها(Predictable reactions):

وهي التفاعلات التي تكون معتمدة على الجرعة فأخذهـــا الكـــافى يعتمد أيضا بدورة على الأفراد ، وعلى نتائج التلف للخلايـــا الكبديـــة فـــي حيوانات التجارب وبالتالي الإنسان و الأمثلة التالية معروفة جيدا لذلك :

أ – الميثوتركسات وحثة للألتهاب الكبدى السام

ب– الموت الموضعي (التنكرز) والذى يحث برابع كلوريد الكربون والاسيتامينوفين

ج– اليرقان (Iaundice) الناتج من تداخل المواد الغريبة خاصة الكيماويات السامة مع تمثيل البيلروبين بأرتباط السلفوأميدات والساليسيلات مع بروتينات السيرم و كذلك خلال تداخل نوفوبيوسين (Novobiocin) مع أنزيم الجليكيورونيل ترانسفيريز :(UDP- glucuronyl (transferase

د– تدهن الكبد (Liver steatosis) والمحث بالتتراسيكلينات من خلال تثبيط تخليق البروتين .

٢– التفاعلات التى لا يمكن تتبعها (Non - predictable reaction)
إذا كان جهد التأثيرات السامة في فرد أو في حيوان تجريبي لا يمكن ملاحظته أو رؤيتة وهو ما يرجع إلى التفاعلات التى لا يمكن تتبعها و هذه التفاعلات ضئيلة (وتمثل أقل من ١%) و هنا بالطبع لا يوجد موديل حيواني مناسب لتمثيلها و في هذه الحالات فان السمية الكبدية لا تعتمد على الجرعة والأمثلة علي هذة المجموعة مايلي :

أ– أحتباس الصفراء المحث بالاسترويدات (anabolic steroids)

ب– الالتهاب الكبدى لاحتباس الصفراء (Cholestatic hepatitis acute) المحث بالكلوربرومازين

ج– الألتهاب الكبدى الحاد (Acute hepatitis) المحث بالهالوثان

د– الورم المميت الكبدى(Granulomatous hepatitis) المحث بالميثوتركسات

١ – المعايير (المقاييس) السريرية(Clinical criteria) :

عندما يتعلق الأمر بمرضي الكبد فانة سوف يتحصل على معلومات تتصل أو تتعلق بطريقة الحياة (life style) والعادات الغذائية وأستخدام العقاقير في الوصفات الدوائية (الروشتات) أوبدونها أو امكانية التعرض للملوثات كذلك يمكن لأستخدام الكحول أو التدخين أو التلامس مع السموم خاصة للأفراد التى تعانى من اليرقان أو المحتمل انهم يعلنون من أضطراب في الكبد أو المرارة وهنا يتم عمل فحص طبيعى كامل لهم (Physical examination).

٢ – أختبارات وظيفة الكبد : Liver function tests

هناك أختبارات عديدة سريرية لتقدير اصابة الكبد على أساس نشاط الأنزيمات بالسيرم . فالانزيمات الناقلة للأمين التالية وهى أنزيمات متخصصة لتقدير و تحديد حجم أمراض الكبد:

١ – سيرم جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيز (SGPT)

٢ –ألآيتن أمينو ترانس فيريز (ALT) : وهو أنزيم سيتوسولى متخصص أكثر للكبد عن التالى (.AST) ويساهم في تحلل التفاعل التالى :

حمض ∝ –كيتوجلوتاريك + ألآنين ◄— حمض بيروفيك + حمض جلوتاميك

وزيادة في مستوى الأنزيمات الناقلة للأمين (Transaminases) ينتج من الموت الموضعي للخلايا الكبدية (تنكرز) أو لتسرب هذه الأنزيمات للدم وليس بسبب التنكرز الخلوى ولكن خلال تغيرات في نفاذية الأغشية فالتنكرز الخلوى الكبدى ربما يحث بواسطته التوكسينات الكبدية أو الأضطرابات المتخصصة مثل العدوى والسكر(Diabetes mellitus) وأورام الكبد والهضم السلبى (Passive congestion) والعقاقير المتضمنة للكلورنيكوسترويد والأستيروجين والأندروجين والكلور مفينيكول والاريثروميسين والساليسيلات

٣–أسبارتات أمينو ترانس فيريز (AST) : وهو أنزيم ميتوكوندرى يوجد بالقلب و الكبد والفضلات الهيكلة والكلية ويحلل التفاعل التالى :

حمض ∝ كيتوجلوتاريك + حمض أسبارتك ◄— أوكسالوأسيتك +حمض جلوتاميك

٤–سيرم جلوتاميك أكسالوأستيك (SGOT) :

٥- فوسفاتيز (SAP)

٦-سيرم الكالين فوسفاتيز(S AL. Ph):

ويوجد بالعديد من الأنسجة وهوأنزيم ليس متخصص لكل عضو ففي الكبد يوجد متصل بليبيد الأغشية في منطقة القنيات ولذا فأي تداخل مع تدفق الصفراء سواء في الخلايا الكبدية أو خارجها يؤدى إلى زيادة فى الفوسفاتيز (SAP). و تأثير المنظفات على تراكم أحماض الصفراء على دهون الأغشية غالبا ما يكون السبب في ذلك و التغيرات في اتزان (أحتباس) الصفراء مصاحب بزيادة واضحة في أنزيم الفوسفاتيز(SAP) بينما تكون هناك زيادة بسيطة أو عادية بسبب التنكرز الكبدي .

٧- جاما جلوتاميل ترانس ببتديز (GT - g)

الباب السابع

العوامل الفسيولوجية
المؤثرة
في
تمثيل الملوثات البيئية والسموم

مقدمة

عادة ما تمثل جزئيات السموم والملوثات البيئية في الجســـم كمســـارات مختلفة و هو ما يستلزم تفاعلات أولية(Primary reactions: Metabolism phase : I) و تفاعلات ثانوية (Secondary reactions : Metabolism phase : II) والتـــي تعطى أنماط من الممثلات تتفاوت في درجة سميتها .

ويتأثر معدل هذه التفاعلات و أهميتها بالنسبة للعديد من العوامـــل التـــي تنتج تغيرات في مسارات التمثيل مما تؤدى بدورها لتغيرات في درجة الســـمية و ربما تؤثر العوامل الجينية (Genetic factors) و البيئية (Ecological factors) و الفسيولوجية (Physiological factors) للكائن الحي على تمثيل هذه الســـموم أو العقاقير ،وسيتم مناقشتها فيما يلي .

٧-العوامل الفسيولوجية المؤثرة فى تمثيل المواد الغريبة والسموم:

(Physiological Factors Affecting Metabolism)

تختلف و تتفاوت العوامل المؤثرة و المؤدية الـــي تغــيرات بدرجــات مختلفة علي مسار التفاعلات الأولية والثانوية لتمثيل المواد الغريبة كالسـموم و الملوثات البيئية ، ومن أمثلة هذه العوامل ما يلي :

٧-١-العمر والتطور(Age & Development):

توجد زيادة مميزة في نشاط العديد من إنزيمات كبد الثدييات منذ مولدها ، كذلك إنزيمات التمثيل للأم والتي لها المقدرة علـــى إزالـــة الســمية والتمثيــل للمركبات الغريبة لكل من الأم و الجنين .

و لقد لوحظ أن إطالة فترة الحمل ليس لها تـــأثير علـــى زمــن التطــور لمستويات إنزيمية معينة كما أن أوجة تطور ونظام إنزيمات المونوأكســيجينيز(Mono oxygenas) قليل جدا أو يكاد يكون غائب في مدة ثانية أو ثالثة متأخرة و تزداد بعد الولادة .

وبصفة عامة تنخفض درجة تمثيل السموم بالجنين مـــن خـــلال عمليـــة الأكسدة و كذلك أيضا بالأطفال حديثي الولادة و هو ما يعـــزى لانخفــاض نشاط الأنزيمات المسئولة عن عمليات الأكســـدة و كذلـــك انخفـــاض نشـــاط الأنزيمات المسئولة عن تفاعلات الإرتباط .

ويعد الاختلاف في تمثيل أي عقار كبدي بين ذكور وإناث الفئران الغــــير ناضجة واضح كذلك الفئران البرية والأرانـــب وخنـــازير غنيـــا و الأبســوم (Opossume) و البجع (Swine) .

و تختلف أساليب التطور النوعي لكل حيوان ربما تبعا لمادة تفاعله وأيضــا السلاله والجنس بالإضافة إلى التقنيه المستخدمه في التجهيز لقطفات خلوية (Sub-cellular fractions) .

وللمكونات المتنوعة للنظام الأنزيمي مونو أكسيجنيز الكبدي (سيتوكروم ب-٤٥٠ ، سيتوكروم ب٤٥٠- المختزل) NADH تتابع مختلف في التطور : فنشاط أنزيم بيتا- جليكو رونيديز (B-Glucoronidase) و الذي يقوم بعملية ازالة لها (De-glucoronidation) أكثر نشاطا من نشاط الأنزيم الذي يقوم بعملية (Glucuronidation) خلال تطور الولادة والعكس وجد مع الطور البالغ .

وبعد يومين من الولادة فان مستوى نشاط أنزيم (NADPH) يصل لمستواه بالطور الكامل بالفئران ، أما أنزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ فيصل لأقصى نشاط له خلال ٣٠ يوم .

أما في الأرانب و البجع فان تعاقب التطور بعد الولادة لأنزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ و كذلك نشاط أنزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ NADPH المختزل كانا متوازين .

ومع ذلك فالفئران وأبن مقرض (Ferret) فان نضج السيتوكروم ب-٤٥٠ المختزل يختلف في المؤخرة بجانب زيادة التطور لأنزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ ، كذلك نجد أن عملية هيدروكسلة البيفنيل (Biphenyl-4-hydroxylation) تكون متوازية مع أنزيم السيتوكروم (جـ) المختزل و يصل في أبن مقرض أقصاه بعد ٧-١٤ يوم من الميلاد .

أما أنزيم إيثيل مورفين -ن- ديميثيليز (Ethyl Morphoine-N-Demethylase) و أنزيم انيلين هيدروكسيليز (Iniline-2-Hydroxylase) يصل نشاطهما لأقصاه بعد ستة أيام من الميلاد و يكون ذلك النشاط متوازى مع السيتوكروم ب-٤٥٠ . أما أنزيم الإيبوكسيهيدريز (Epoxy Hydrase) فوجد بكبد الفئرن عمر يوم ويزداد نشاطه بسرعة خلال خمسة و عشرون يوما .

كذلك العديد من التفاعلات الثانوية مثل تفاعل (Glucuronidation) يعتمد على العمر فيكون نشاطة منخفض في تجهيزات أجنة الثدييات و يزداد مع العمر تدريجيا حتى الطور الكامل قبل الولادة مباشرة .

و يعتمد معدل التطور على نوع الأنسجة و مادة التفاعل و يكون القصور في أغلب الولادات الحديثة بمعظم الثدييات (عدا الفئران) في تكوين الجليكوزيدات و يساعد في النقص في نشاط أنزيم جليكورونيل ترانسفريز و المرافق الأنزيمي يوريدين داي فوسفات جليكورونيك (UDPGA) وكذلك

الإخراج البطيء للجليكورونيدات المقترنة والتي ربما أيضا تعـوق تكوينـه.

كذلك ف عملية الاقتران بمركب الجلوتاثيون المختزل تفشل فـي الـولادة الحديثة فى خنازير غنيا و التى تصاحـب بكمية محدودة من الجلوتاثيـون المتـاح . و قبل ولادة الفئران فـان نشـاط أنزيـم جلوتـاثيون -كـب- ترانسفريز بالسيرم يزداد حتى الخمسة أيام الأولي من الولادة ثم يبطئ حتـى تصل للطور الكامل .

أما تركيز أنزيم كربوكسيليز الكبدي غير المتخصص فمنخفض قبل الـولادة و لكن يزداد مستوي تركيزة بالطور الكامل بعد ٢١ يوم من الولادة .

كذلك فإن عملية أقتران الكبريتات وعملية الأستلة تبدو فعالـة فـي الأجنـة وعلى نفس مستوى النشاط بالطور الكامل وبناء على ذلـك يكـون الاقـتران طبيعيا بمشتقات الكبريتات و الأستيل .

ولم يدرس بتوسع التأثير المباشر لتقدم العمر على تمثيل الملوثات والسـموم البيئية بالفئران فنظام أنزيم المونو أكسيجينيز يصل اقصاه بعد ثلاثين يومـا من الولادة ثم يبدأ نشاطه في الانخفاض التدريجي و البطيء وربما يصـاحب هذه الزيادة نقص في الهرمون الإنثوي ، كذلك فعملية (Glucuronidation) تقـل في الحيوانات المسنة بينما يزداد نشاط أنزيم مونو أمين أكسـيديز (Monoamine oxidase : MAO) بتقدم العمر.

٧-٢-اختلاف الجنس (Sex differences) :

يختلف معدل تمثيل السموم بكبد الثدييات باختلاف الجنس والذي يظهر مع بداية البلوغ (Puberty) وعادة ما يحتفظ به طوال فترة حيـاة الطـور الكـامل لأغلب الثدييات .

وتقوم ذكور الفئران الكاملة بتمثيل العديد من السموم وبمعدلات عالية عـن مثيلتها الأنـاث مـن خـلال عمليـة هيدروكسـله كمـا يحـدث بمركـب هكسوباربيتال أو آزالة مجموعة الميثيل من علي ذرة نيتروجين الأمينو بيرين و تكون جليكورونيد لمركب أورثو-أمينو فينول و تكوين مقترنات الجلوتـاثيون لمواد التفاعل الآريلية و مع مواد التفاعل الأخـرى مثـل الأزوكسـال أميـن

(Azoxal amine) و لم تلاحظ أى تـأثيرات لإختـلاف الجنـس فـي عمليـة الهيدروكسلة الآروماتية .

ويكون الاختلاف في الجنس من حيث تمثيل العقار أقل وضوح أو غـائب في بعض الأنواع فالاختلاف بين الذكـور والإنـاث فيمـا يتعلـق بـالتمثيل الميكروسومي يبدو تحت سيطرة هرمونات الجنس : فنشاط الإنزيـم ينخفـض بواسطة عملية الخصي (Gastration) وتقدير هرمون الذكر(Androgen) للحيوانات المخصية تزداد نشاط الانزيمات المعتمدة على الجنس .

و تعتمد تفاعلات الهيدروكسلة لمركب الهكسوباربيتال على الجنس فعمليـة الخصى أو تعاطى هرمون الذكورة لا يغير من تمثيل السـموم بـالأرانب و الفئران .

ويؤثر الاختلاف في الجنس على نشاط الأنزيمات و التى تختلف تبعا لنوعية النسيج المختبر ، فالميكروسومات الكبدية للذكور الكاملة من خنـازير غنيـا و المعاملة تكون أقل نشاط في عملية الأقتران بمركب بارانيترو فينول عن الإناث ، جدول رقم (٧-١) ، بينما المتحصل عليهم من ذكور الفئران كانت انشط في الاقتران بمركب أورثو-نيتروفينول و كمية نشاط الاقتران المتساوية وجدت في الميكروسومات المعزولة من الرئتين والكلية والأمعاء الدقيقة لذكـور وإنـاث خنازير غنيا .

كذلك فمركب(EPN) والمستخدم كمبيد للفئران ومركب الداى نيـتروفينول للقطط ومبيد الوارفارين والمستخدم فى مكافحة الفئران والبنزين مع الآرانـب وحمض الفوليك مع الفئران الصغيرة والأستركنين مع الفئران اختلفت سـميتهم من حيث الدرجة بين الذكور والإناث حيث كانت الذكور اكثر حساسـية عـن الإناث لاختلاف معدل التحول الانزيمي بينهما تبعا لهرمونات الجنس :

جدول رقم(١٨) : مستوى البارانيتروفينول المقترن بخنازير غنيا المعاملة

(نانومول / د/ ملليجم بروتين ميكروسومي)

النسيج	بارنيتروفينول المقترن بالذكور	بارنيتروفينول المقترن بالاناث
الكبد	٤٧٠١ ± ١,٠	٧٨ ± ١٢,٦
الرئة	١٠١ ± ٥,٢	١٠٨ ± ٠٠,٩
الكلية	١٨,٥ ± ٣,٧	١٧,٦ ± ٠١,٣
الأمعاء الدقيقة	٠,٦ ± ٠,٣	٠,٦ ± ٠٠,١

٧-٣- الحمل (**Pregnancy**):

عند الحمل يقل نشاط عدد كبير من الأنزيمات مثل أنزيم :كـــاتيكول أميـــن ميثيل ترانسفيريز وأنزيم مونو أمين أكسيجينز بالكبد .

كما ينخفض اقتران السموم و الملوثات البيئية بالجليكورونيد خلال فـــترات الحمل الأخيرة وذلك لزيادة هرمون البروجيستيرون والبرجنانيديول المثبطيـــن لأنزيم جليكورونيل ترانسفيريز خارج الجسم .

ويؤدى تثبيط الارتباط الجليكورونيدى بالأطفال الي ظهور مستويات عاليـــة من البيلروبين الغير مقترن في دم الأطفال الرضـــع (Breast fed) و المـــؤدى لليرقان و يصاحب ذلك وجود مركب برجنان -٣-الفا -٢٠- بيتاديول في لبن الأم (ويحدث تأثير مشابه على عملية الاقتران بالكبريتات في الفئران وخنازير غنيا عند الحمل).

وتمثل السموم والملوثـــات البيئيـــة بواســطة أنزيـــم مونـــو أكســيجينيز بميكروسومات الكبد خارج الجسم كما أنها تقل خلال الحمل وكذلك تقل عمليـــة هيدروكسلة مركبات الانيلين و البيفينيل و الكومــــارين كذلــك يقــل تركــيز السيتوكروم ب-٤٥٠ للربع والسيتوكروم ب٤٥٠ المختزل (inducible) قبـــل معاملة الفئران الحامل بمركب الفينوباربيتال ، بينما لم يتغير مستوي أنزيـــم : السيتوكروم ب-٤٥٠ وأنزيم : البيفينيل ٤- هيدروكسيليز و النيترو المخـــتزل

طوال فترة التجربة بالأرانب الحامل إلا أن أنزيم جليكورونيـــل ترانســفيريز وأنزيم الكومارين هيدروكسيليز أنخفض نشاطهما .

٧-٤- الحالة الغذائية (Nutritional Statues) :

يتأثر نشاط الأنزيمات المسئولة عن تمثيل المواد الغذائية بالحالة الغذائية لكائن التجارب فيؤدي نقص الكالسيوم أو النحـــاس أو الســيلينيوم أو فيتـــامين (جـــ) بحيوانات التجربة الي نقص فى النشاط الأنزيمي بها .

كذلك الغذاء الغير سكرى و نقص المواد المساعدة الذائبة يؤدى لانخفاض نشاط الأنزيمات الهادمة وهو ماله تأثير واضح على تمثيل السموم .

كذلك يؤدى تجويع الفئران لنقص في عملية الهيدروكسله الميكروســـومية و لم يتغير النقص بحمض بارانيتروفينول في حين تجويع ذكور الفـــئران أدى الى نقص النشاط الأنزيمي للأنزيمات التالية : هكســـوباربيتال هيدروكســـيليز وأنزيم بنتوباربيتال هيدروكسيليز وأنزيم أمينو بيرين –ن– ديميثيليز بنســبة ٣٥ – ٤٠% بينما يزيد نشاط أنزيم : أنيلين هيدروكسيليز .

و لم يحدث نقص في نشاط أنزيم هكسوباربيتال هيدروكســـيليز أو أنزيـــم أمينو بيرين –ن– ديميثيليز في ذكور الفئران المخصية (Gastrated) ويظـــهر ان عملية التجويع تفقد أنزيمات الميكروسومات و المعتمدة على الجنس و لكـــن ليس لهذا الحد يكون أقل اعتمادا على الجنس ، فمعاملـــة الذكـــور المخصيـــة بهرمون الميثيل تستوستيرون فانه يحدد النشاط الأنزيمي بالحيوانات الجوعي ، لذا فمن المقترح ان عملية التجويع تضعف الأنزيمات الممثلة للسموم لتداخلـــها مع تأثيرات تحفيز لأستيرويدات الأندروجين (Androgen) .

والغذاء الخالي من البروتين أو منخفض البروتين يقلل مـــن الأنزيمـــات الميكروسومية بذكور الفئران أكثر من الإناث خاصـــة أنيليـــن هيدروكســـيليز والسيتوكروم ب– ٤٥٠ وأنزيم السيتوكروم (جـــ) المختزل و المؤكسد .

وتتأثر مقدرة السمية بالتفاعل الرئيسي الميكروسومي كعامل لزيادة السمية و أزالتها قسمية مركب الأومبا : أوكتا ميثيل بيروفوســـفات Octa Methyl) Pyro Phosphate :OMPA) و الأستركنين (Strychnine) يزيدا حالـــة نقـــص البروتين بذكور وإناث الفئران ، بينما تنخفض سمية الأومبا و رابع كلوريـــد الكربون و الهبتاكلور حالة نقص البروتين بالغذاء .

وتكون الحاجة ماسة الي النشاط التمثيلي للكشف عن السمية للمركبـــات الثلاثة الأخيرة ي قد تتأثر أيضا عملية اقتران السموم بالغذاء البروتيني ، فعملية الجليكورونيد لمركب الكلور مفينيكول بالغذاء الناقص في البروتين تقل بينما لم يوجد اختلاف في نشاط أنزيم سلفو ترانسفيريز مع مركب بارا-أمينو فينول كمادة تفاعل في حالة نقص بروتين الغذاء .

كما أدت تغذية الفئران ليومين على السكروز بدلا من بيئة قياسية غذائية الي نقص واضح في نشاط الأنزيمات التالية : أمينو بـــيرين -ن- ديميثيليز وأنزيم بيتا-باريبتال أكسيديز و أنزيم بارا-نيتروبنزويك المختزل ويصـــاحب نقص هذا النشاط انخفاض في كمية السيتوكروم ب-٤٥٠ وأنزيـــم : NADPH أكسيديز وأنزيم : NADPH سيتوكروم المختزل (جـ) .

وتعد الليبيدات مكون رئيسي بالشبكة الاندوبلازمية الكبدية و التى أظـهرت أن الفوسفاتيدل كولين مكون رئيسي بالنظام الميكروسومي الانزيمـــي : فعنـد حدوث نقص بالحمض الدهنى لينوليـــك (Linoleic) أدى لإنخفـاض نشـاط الهكسوباربيتال أو الأنيلين هيدروكسيليز ، أما عند نقص الأحمـــاض الدهنيـة الغير مشبعة فأدت لنقص نشاط أنزيـــم : الأنيليـن هيدروكسـيليز ومسـتوى السيتوكروم ب-٤٥٠بينما لم يحدث تغير في نشاط أنزيم السيتوكروم (جـــ) المختزل.

أما من حيث تأثير نقص الفيتامينات على تمثيل السموم فادت الي نقص في نشاط أنزيم مونو أكسيجينيز حيث أدى النقص في فيتامين (أ) لنقص في التمثيل الميكروسومى بينما أدى النقص في مستوى الثيامين لنقص في نشـــاط أنزيـم مونو أكسيجنيز في ميكروسومات كبد الفئران .

أما نقص الريبوفلافين فأدى لنقص في نشاط أنزيم : ســيتوكروم (جـــ) المختزل و أنزيم بنزو بيرين هيدروكسيليز مع زيادة محتوى السـيتوكروم ب-٤٥٠ وزيادة في نشاط أنزيم أنيلين هيدروكسيليز بينما أدى نقص فيتامين (جـ) لنقص في معدل التمثيل بخنازير غنيا و نقص في السيتوكروم ب٤٥٠.

أما نقص حمض الأسكوربيك فلقد أثر على تحلل مركب البروكاين) (Procaine بأنزيم ميكروسوم هيدروكسيليز . أما نقص مستوى فيتامين هــ) (E فأدي لنقص في نشـــاط أنزيـم أمينوبـيرين -ن- ديميثيلـيز الكبـدى الميكروسومى .

في حين أدى نقص عناصر : الكالسيوم والمنجنيز والماغنسيوم الي نقص نشاط أنزيم مونوأكسيجينيز في الذكور الغير بالغة إلا أن النقص كان مبكرا واضحا مع الماغنسيوم عن الكالسيوم .

أما نقص الحديد فأدي الي نقص فى نشاط أنزيم : مونو أكسيجينيز بينما لم يحدث تغير في محتوى السيتوكروم ب-٤٥٠.

و لقد أدى تعاطى أملاح الكوبلت و الكادميوم المنجنيز والرصاص الي زيادة في مستوي الجلوتاثيون بالكبد بعد ٢٤ ساعة من المعاملة مع نقص في مستوي نشاط أنزيم : السيتوكروم ب-٤٥٠.

٧-٥- المرض (Disease) :

يعد الكبد الموقع الرئيسي والهام لتمثيل السموم و أي مرض أو تخريب له يتوقع بعدة حدوث تأثير واضح على معدل تمثيل السموم و المواد الغريبة . ومرض الكبد الحاد يضعف مقدرتة علي تمثيل أنواع مختلفة من السموم بالنظام الأنزيمي مونو أكسيجينيز أي نقص في النشاط الأنزيمي لأنزيمي : الهكسوباربيتال هيدروكسيليز و البنتوباربيتال أكسيديز.

ولقد لوحظ بالحالات المرضية الحادة للكبد زيادة فترة نصف الحياة خارج الجسم للسموم في البلازما و هذا تأثير لا يعزى لجريان الدم الكبدى و لكن يعزى لنقص في معدل إخراج السموم من البلازما مع نقص في عملية الأستلة .

فعند التهاب الكبد (Hepatites) و تليف الكبد (Cirrhosis) ينخفض مستوي النشاط الأنزيمي لأنزيمات : السيتوكروم ب- ٤٥٠ وأنزيم : أمينوبيرين -ن- ديمثيليز و أنزيم بارا-نيتروأنيسول و أكسيد ديميثيليز في حين لم يتغير النشاط الأنزيمي لأنزيم : NADH سيتوكروم (ج) المختزل .

وأدت الميكروسومات الكبدية لحيوان مصاب باليرقان (Jaundice) أو الصفراء (Cholestasis) الي نقص في مقدرتة علي تمثيل السموم لتراكم أملاح الصفراء المثبطة للأنزيمات الميكروسومية الممثلة للسم .

ويحدث نقص في عملية الأستلة عند مرض الكبد المزمن وكذلك نقص في مستوي حمض بارا-أمينو بنزويك وأيضا نقص الأرتباط الجليكورونيدى

لمركب -ن- أستيل بارا أمينو فينول ويقل النشاط الأنزيمي لأنزيـم : مونـو أمين أكسيديز بمعدل ٣٠% خاصة عند التليف الكبدي كذلك زيادة في نشـاط أنزيمات : الكولين استيريز وأنزيم الفينيل أسيتات استيريز والبريكاين أسـتيريز والبيرين أستيريز (Pirinesterase) و إنخفاض فـي نشـاط أنزيـم الكحـول ديهيدروجينز .

كذلك تؤدى أمراض القلب لتغير سرعة سريان الدم للكبد مما يؤثر علـى معدل تمثيل السموم و كذلك على درجة شفافية البلازما (Vidocaine) والتـي تنخفض عند الأصابة بمرض عضلة القلـب (Myocardial) والفشـل القلبـي (Cardiac failure) وذلك لنقص سريان الدم للكبد و بالتالى لنقص مـا يحملـه المواد الغذائية .

أما أمراض الكلية (العضو الرئيسي لإخراج السموم و ممثلاتها الذائبة في البول) فتؤثر كثيرا على تمثيل السموم ، لذا يتوقع بطـئ إخـراج الممثـلات الذائبة في الماء بنقص وظيفة الكلى ففترة نصف الحياة لمركب البنتوباربيتـال ومركب الهكسوباربيتال و مركب الكلورمفينكول تطول بـالمرضى ضعيفـي التجديد(Renal impairment) .

٧-٦- الهرمونات (Hormones):

٧-٦-١-هرمون الغدة الدرقية (الثيرويد) :

أدى تعاطى الفئران لهرمون الثيروكسين (Thyroxine) الـي تغيـير فـي مستوى تمثيل الأنزيمات الميكروسومية لجزيئات السموم فيزداد نشـاط أنزيـم الميكروسوم المؤكسد و السيتوكروم المختزل (جـ) بذكور وإناث الفـئران إلا أن مستوى الزيادة بالإناث كان أكـبر بـالذكور أمـا السـيتوكروم ب-٤٥٠ فأنخفض بدرجة غير معنوية بالإناث عن الذكور كذلك نشاط أنزيـم الأمينـو بيرين -ن- ديميثيليز.

وزيادة الهرمون (Hyper thyrodism) تؤدي الي خفض التفاعلات المعتمـدة على الجنس وتبدو متداخلة مع فعل الاندروجين لزيادة نشاط أنزيمات التثميـل للسموم والمعتمدة على الجنس . كما تقل سعة عملية الأستلة لحمض بارا-أمينو بنزويك .

و لهذا تؤدي معاملة الفئران بهرمون الثيروكسـين الـي خفـض نشـاط أنزيمات الأمينو بيرين -ن- ديميثليز ، الأنيلين هيدروكسيليز و الهكسـوباربتبال

هيدروكسيليز ولم يتأثر نشاط أنزيم : بارا-نيتروبنزويك المختزل . في حين لم يتغير مستوى أنزيم الحمض المختزل بالأرانب المعاملة بينما زاد نشاط أنزيمات الأنيلين هيدروكسيليز و البارا-نيترو بنزويك المختزل .

والتأثيرات المختلفة لزيادة الهرمون تدل على أن معادلة الثيروكسين ترتبط بالاستجابة المختلفة لنظام انتقال الإلكترون والمعتمد على المرافق الأنزيمي (NADPH) . وكمية السيتوكروم ب-٤٥٠ تنخفض قليلا في كل من الفئران الصغيرة والأرانب الكبيرة عندما يكون أنزيم : NADP اكسيديز وأنزيم : NADP سيتوكروم المختزل (ج) يزداد بالأرانب المعاملة ولم تتأثر معنويا بالفئران الصغيرة .

وذكور الفئران المستأصلة منهم الغدة الدرقية (Thyroidectomized) لها استجابة لزيادة مركب الهكسوباربيتال ومركب (Zoxa zolamine) و محتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ لا ينخفض بها إلا أن سعة الارتباط للسيتوكروم ب-٤٥٠ بالهكسوباربيتال تنخفض قليلا . كذلك فتعاطى الثيروكسين يقلل نشاط أنزيم: مونو أمين أكسيديز الكبدي ويزداد نشاط أنزيم مونو أمين أكسيديز بالكلى . ومن الأهمية بمكان فى هذا الصدد التنوية هنا بأنة ليس للثيروكسين تأثير على أنزيم الجلوتاثيون -كب- ترانسفيريز بالفئران .

٧-٦-٢- هرمون الأدرينالين (Adrenal hormone):

عند إزالة غدة الأدرينال من ذكور الفئران أنخفض نشاط أنزيمات الكبد الميكروسومية أما أستئصال الغدة (Adrenal actomy) فأدى لضعف تمثيل الأمينو بيرين و الهكسوباربيتال وذلك لإ نخفاض نشاط الإنزيمات الميكروسومية بكبد الفئران الذكور في حين لم ينخفض التمثيل بالإناث لأي من المواد السابقة .

أما تعاطى الكورتيزون (Chortisone) أو بريدنيسولون (Prednisolone) فأديا إلى انخفاض محتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ في ميكروسومات كبد ذكور الفئران التي أستأصلت الغدة منهم (A.actomized) بينما أنخفض نشاط أنزيم : NAD سيتوكروم المختزل وأنزيم : NADPH سيتوكروم ب-٤٥٠ بقوة .

٧-٦-٣-الأنسولين(Insuline) :

يقل تمثيل السموم والمواد الغريبة بالفئران المصابة بمرض السكر التجريبي (Alloxan diabetes) ، حيث انخفض التمثيل خارج الجسم لمادتي هكسوباربيتال و الأمينو بيرين بالذكور المصابة بينما يزيد التمثيل في الإناث

المصابة بمرض البول السكري ، في حين زاد نشـــاط أنزيـــم هيدروكســـيليز بكلاهما .

ولا يتوقف تمثيل مادتي الهكســـوباربيتال و الأمينوبـــيرين فـــي الذكـــور المخصبة (Gastrated) أو الإناث المصابـــة بالســـكر و لكـــن تعـــاطى ميثيـــل تستوستيرون (Methyl testosteron) أدى لأنخفاض التمثيل فـــي ذكـــور الفـــئران المخصية والإناث .

ويتداخل مرض البول السكري مع فعـــل هرمـــون الإندروجيـــن لزيـــادة الأنزيمات الممثلة للمواد الغريبة والسموم والمعتمدة على الجنس وسعة ارتبـــاط السيتوكروم ب-٤٥٠ فينخفض في ميكروســـومات الكبـــد بذكـــور الفـــئران المريضة . ويصاحب الحيوانات المريضة نقص في الاقتران الجليكورونيـــدى (Glucuronidation) و التى تزداد بتعاطي الأنسولين حيث وجـــد أن محتـــوى اليوريدين داي فوسفات جوانين (UDPGA) منخفض في كبد الفئران المريضة بالسكر لانخفاض في نشاط (UPGA-De- hydrogenase) ولم تتغير كميـــة نشاط أنزيم جليكورونيل ترانسفيريز .

الباب الثامن

التحول البيولوجى (التمثيل) للسموم و الملوثات البيئية

بالجهاز الهضمى

يتأثر ثبات العديد من جزئيات الملوثات البيئية و السموم والكيماويات الغريبة الموجودة بداخل إمتداد القناة المعد معوية بالعديد من العوامل سواء تحت تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) الحامضى للعصارة المعدية (Jastric juice) والمتراوح بين ١-٢ أو الأنزيمات المعدية الموجودة بالعصارة المعدية أوتحت تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين القاعدى للعصارة المعوية أو تحت تأثير الأحياء الدقيقة الموجودة بالأمعاء الدقيقة (Intestinal Flora) والتى لها أهميتها القصوى فى تحلل وانهيار جزئيات السموم الى ممثلات (Metabolites) تختلف في درجة سميتها عن المركب الأصلي فعلى سبيل المثال تؤدى شرب مياه الآبار التى تزداد فيها محتوى النترات (Nitrates) إلى ميثيموجلوبينميا (Methemoglobinemia) حيث يظهر تأثيرها اكثر وضوحا بالاطفال (Infants) لارتفاع مستوى تركيز ايون الهيدروجين فى القناة المعد معوية لحديثى الولادة والملازمة لها وجود كثافة عالية من الكائنات الحية الدقيقة (فلورا الامعاء: *Escherichia Coli*) والتى تحول النترات الى نتريت (Nitrite). كذلك فأخذ ثم الافاعى (Snake venum) السام بطريق الفم غير سام لانهياره (Deterioration) وتكسره فى القناة المعد معوية .

كذلك فالكائنات الحية الدقيقة بالامعاء يمكنها اختزال مجاميع النيترو الأروماتية الأكثر سمية وتحويلها لامينات أروماتية اقل فى درجة سميتها لكنها غالبا ما تكون مضخمة للغدة الدرقية (goitrogenic) أو مسرطنة (Carcinogenic)

كذلك يؤدى وجود بكتريا : *Aerobactor aerogenes* الى إنهيار مركب ددت :DDT (مبيد آفات :Pesticides يتبع مجموعة المبيدات الهيدروكربونية الكلورونية العضوية : Chlorinaeted hydrocarbons)الى المماكن ددإ (DDE) أو لتحول الامينات الثانوية (Secondary amines) كالموجودة فى السمك والخضراوات وعصائر الفاكهة أو النتريت (المضافة كمادة حافظة لتضفى لون جيد للحوم والاسماك المحفوظة) إلى نيتروز أمين (Nitrose amine) وهى مادة مسرطنة للمعدة .

مما سبق يتضح لنا الدور الفعال الذى يلعبه التحول البيولجى (التمثيل) للسموم خاصة التمثيل الهادم و المزيل للسميه (Detoxication) و دوره فى خفض السمية للعديد من السموم و الملوثات البيئية الداخلة للجسم والتى غالبيتها ذات طبيعة محبة للدهون (ليبوفيلية : Lipophillic in nature) وتحويلها

لممثلات (Metabolites) أقل سمية من خلال نوعين من التفاعلات هما التفاعلات الأولية والتفاعلات الثانوية .

الفصل الاول

التفاعلات الأولية

(تفاعلات التمثيل من النوع الأول)

١-التفاعلات الاولية (تفاعلات التمثيل من النوع I : Prinary reactions (Metabolism phase I

وهى تفاعلات هدم متنوعة تؤدى لازالة كلية أوجزئية لسمية الجزيئى السام حيث تتحول خلالها المجاميع الفعالة الى مجموعات أقل سمية وفى نفس الوقت أكثر ذوبانا (أكثر قطبية) فيسهل اخراجها او افرازها ، او أن هذا التحول أو الأشتقاق (Derivatization) يؤهلها لتفاعلات من نوع أخر وهى التفاعلات الثانوية (تفاعلات التمثيل من النوع : II).

وتشمل التفاعلات الأولية أنواع التفاعلات التالية ، شكل توضيحى رقم (٨-١).

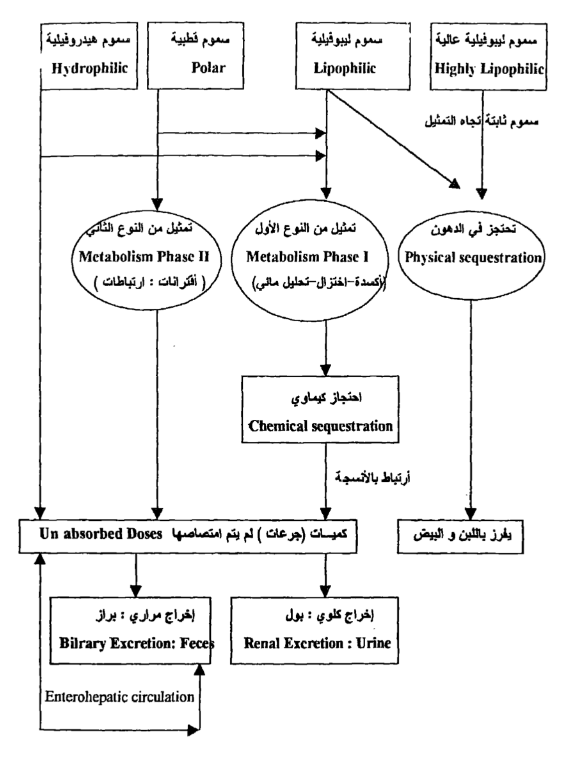
١-١- تفاعلات الأكسدة (Oxidation Reactions):

و تتركز أهم مجموعة من الأنزيمات الملامسة لتفاعلات الاكسدة فى أجزاء مختلفة من الخلية وربما بمعظم أنسجة أعضاء الجسم خاصة فى :

الكبد : حيث يعد كبد الفقاريات أغنى مصادر هذه المجموعة من الأنزيمات (السيتوكروم ب -٤٥٠) كذلك كبد أجنتها والموجودة به أكثر أنواع السيتوكرومات نشاطا لتعدد الأنواع الموجودة منه بها وأرتفاع نسبة وجودها كثيرا بالشبكة الأندوبلازمية وأغشية الخلايا والغشاء النووى لليوسومات وجسم جولجى أكثر منها بالميتوكوندريا.

الرئة : ويوجد فيها فى الغالب السيتوكرومات الخاصة بالأكسدة الأولية للمواد الغريبة والسموم والملوثات البيئية .

الكلى : حيث تقوم السيتوكرومات لحد ما بتفاعلات الاكسدة مثل أكسدة الليوريك (Lauric) بعد الأرتباط به.



شكل رقم (٨-١) : مسارات التحولات الحيوية لجزيئات السموم

(فتحى عفيفى)

وتحتوى الشبكة الأندوبلازمية الخشـــنة أو الناعمـــة (Rough / Smooth Endoplasmic Reticulum : RER / SER) وهى شبكة الأغشية الليبوبروتينية المتصلة والممتدة من الغشاء البلازمى للنواة والميتوكوندريا (حيـــث تبلـــغ مســـاحتها بالخلايا الكبدية ٢٧ ضعف غشاء البلازما ، فى حين تبلغ ٨.٥ ضعف غشـــاء الميتوكوندريا) على نظام أنزيمات الأكســدة ذو الوظيفـــة المختلطـــة (Mixed Function Oxidase : MFO) .

وأنزيمات الاكســـدة ذات الوظيفـــة المختلطـــة أنزيمـــات ميكروســـومالية (Microsomal Enzymes) وفاعليتها بالشبكة الأندوبلازمية الناعمة أقوى وأكبر مـــن الشبكة الاندوبلازمية الخشنة حيث تحتـــوى علـــى أنزيـــم (Microsomal mono oxygenase : MMO) .

وتؤدى عملـــة هـــرس وتجنيـــس (Homogenizing) خلايـــا الشـــبكة الأندوبلازمية الى إنفراد الميكروسومات (Microsomes) فى صـــورة حبيبـــات صغيرة تحتوى على أنزيمات الأكسدة ذات الوظيفـــة المختلطـــة ثـــم بـــالطرد المركزى عالى الســـرعة (٢٠.٠٠٠ لفـــة / د ولمـــدة ٣٠ - ١٢٠ دقيقـــة) لترسب الجزء الميكروسومى و الذى يمكن فصله لميكروسومات ناعمة وخشـــنة فى طبقتين لإختلاف كثافتهما حيث يستقر السيتوكروم بنوعيهما ويتم فصلـــهما بإذابتها فى كوليات الصوديوم (Sod.choliate) أو بالترسيب بواســـطة كبريتـــات الأمونيوم و البولى إيثيلن جليكـــول أو بـــالأعمدة الكروماتوجرافيـــة (المعبـــأة بالهيدروكسيل آباتيت:Hydroxyl apatite) والكاربوكسى ميثيل سليلوز حيث تعتمـــد الموائمة لها على ن-هكسيل أمين (n-Hexyl-amine) ، ن-أوكتيل أميـــن (n-Octyl amine) وهى طريقة فصل دقيقة تصل دقتها إلى ٢٢ نانومول / مللج).

والسيتوكروم ب- ٤٥٠ يتكون من العديـــد مـــن البروتينـــات الحديديـــة (Hemoproteins) والمتحكمـــة فـــى المناعـــة ويحـــث الســـيتوكروم ب-٤٥٠ بالفينوباربتيال عن السيتوكرومات الأخرى ب- ٤٨٤ ، الغير مثبطـــة والتـــى يمكن تثبيطها بمركب (3-Metlyl Colanthrene : 3-MC) .

ويحتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ على النظام الأنزيمى مونوأكســـيجينيز (Mono Oxygenase) حيث تنظم العديد من مثل هذة الأنزيمات معا ليكونوا نظـــام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO) .

والسيتوكرومات (المادة المرتبطة النظم) تتميز بامتصـــاص خــاص للضوء ولهذا تقسم لمجموعتين تبعا للصفات الأسبكتروسكوبية لمعقــد المـادة والسيتوكروم ب-٤٥٠ (أى الصورة المؤكسدة Oxidized Form)، حيث تعتمــد درجة الأمتصاص على قيم أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) الحـــادث عنــدة الأتزان (حيث تستخدم كصفة للتميز بينهما):

أ- ارتباط من النوع I : (Type I Binding) :

حيث يكون أقصى إمتصاص له عند طول موجيى يتراوح بيـــن ٣٨٥ - ٣٩٠ نانوميتر وأدنى امتصاص له يكون عند طول موجـــى ٤١٠ نـــانوميتر وهذا النوع من الارتباط سائد عندما تستخدم المواد السامة الكارهة للماء كمواد أساسية لتفاعلها (Substrate) حيث يحدث الارتباط عند الجانب المحـــب لليبيـد بالسيتوكروم والبعيد عن مركز الحديد (الهيم).

ب- ارتباط من النوع II : (Type II Binding) :

حيث يحدث أقصى امتصاص له عند طول موجى ٤٣٠-٤٣٥ نـــانوميتر وأدنى امتصاص له يكون عند طول موجى قدرة ٤١٠ نانوميتر وهــذا النــوع سائد عندما تستخدم المواد السامة المحبة للماء والمحتويـــة علـــى النــتروجين العضوى كمواد اساسية لتفاعلها حيث يحدث الارتباط عند الجانب المتضمـــن لمركز الحديد (الهيم).

وتتميز هذه الانظمة الانزيمية بحساسيتها لمشتقات المثيليـــن داى أكســـى فينيــل (Methylene Dioxy Phenyl : M D P) و السيســامكس (Sesamex) والببرونيل بيوتوكسيد (Pipronyl butoxide) والمثبطة لها مما يـــؤدى لخفــض مقاومة الجسم للسم فتزداد درجة سميتها لذا يلاحظ زيادة نشاط هذه الانظمة (M F O) بالسلالات المقاومة فهو نظام متباين هام فى تمثيل السموم ويؤدى لتبـــاين واضح فى عمليات التمثيل ، كما لوحظ أن لنوع الجنس (Sex) علاقة بذلك .

ويجب الأخذ فى الاعتبار فى هذا الصدد ان عمليات التمثيل مثلها مثــل باقى العمليات الحيوية التى تتم بجسم الكائن تتاثر كثيرا بدرجة حرارة الجســـم والبيئة المحيطة وذلك لكون عمليات التمثيل تفاعلات كيميائيـــة فـــى الأصـــل تعتمد على درجة الحرارة (والتى تزيد من معدل سرعتها أو تخفضه) كذلـــك يعتمد المستقبل الحيوى أو البيوكيميائى على درجة حرارة البيئة المحيطة ومن هنا وجب دراسة العلاقة المتداخلة (Interaction) بين درجات الحـــرارة ومعـــدل الاستجابة للسم (التأثيرات السامة) على درجات حرارة متفاوتة ولهذا تقســـم السموم بناء على ذلك الى :

أ - **سموم متغيرة الحرارة (Poikilothermal poisons)** : وهـــى الســموم التى تزداد درجة سميتها بارتفاع درجة الحرارة(Hyper thermia) و هنا تزداد الفترة اللازمة للأستجابة بانخفاض الحرارة مثل الجليكوزيـــدات القلبيـــة (Cardiac glucosides) كالديجاتاليس (Digatalis) و مبيد البـــاراثيون (Parathion) الفوسفورى العضوى حيث يزداد فعله التثبيطى على انزيم الاستيل كوليـــن استيريز بارتفاع الحرارة .

ب-**سموم Theilotherm** : و هى السموم التى تزداد درجـــة ســميتها بانخفاض الحرارة (Hypo thermia) وفيها تزداد الفترة اللازمـــة للاســتجابة بارتفاع درجة الحرارة مثل مركب النيكوتين و الأتروبين و الأســـتركنين و الملاثيون و السارين (حيث يزداد فعلها على انزيم الاستيل كولين اســتيريز بانخفاض الحرارة) .

يمتد تأثير درجة الحرارة فى عدة اتجاهات فبجانب ما سبق يمتد فعـــل درجة الحرارة الى التركيب البنائى والكيميائى لجزيئى المركب فغالبا مـــا تؤدى لعملية اكسدة تؤدى بدورها لزيادة الفعل المناهض للانزيمات مثلا (Inhibitions) فتزداد درجة سميتها وهو ما يحـــدث عنـــد اكســـدة الثيونـــو فوسفات (Thiono: (RO)2P(S)OX) Phosphate الى المشـــتق التأكســدى الثيولوفوسفات (Thiolo Phosphate (RO)2P(O)SX) أى أكسدة فى صـــورة تشابه (isomerism) فتزداد سمية الجزيئى ومناهضته للأنزيم فـــى نفـــس الوقت تقل درجة ثباته.

كذلك الحال فى حالة أكسدة ذرة كبريت السلسلة الجانبيـــة (كـــبريت الميركابتو: Mercapto) تدريجيا إلى المشتق التأكسدى الأول سلفوكســـيد (Sulfoxide)ثم إلى المشتق التأكسدى الثانى :سلفون (Sulfone) مما يؤدى بـــدوره لزيادة الشحنة الموجبة الجزئية (Partial possitive Charge) تدريجيـــا علـــى ذرة الفوسفور فتزداد تبعا لذلك السمية لزيادة المناهضة للنشاط الانزيمـــى وذلـــك لزيادة فرصة مهاجمة الجزيئى السام للموقع الانيونى بانزيم الاســـتيل كوليـــن استيريز :

$$(RO)_2P(O)S....S \rightarrow (RO)_2P(O)...S(O) \rightarrow (RO)_2P(O)...S(O_2)$$

Mercapto Sulfoxide Sulfone

كذلك ايضا ما يلاحظ عند الأكسدة علـــى ذرة النـتروجين أو اكســجين الاكيل.

ويعد انزيم (Cyt.p-450 Containing Monoxygenase) أهم انزيمـــات نظـام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO) وأغلبها من حيث نسبة تواجده .

و يوجد هذا الانزيم متمركز فى الشبكة الاندوبلازميـــة مكونــا معقــد (Complex network) مع الخلية التى فى تماس مستمر مع الغشاء الخارجى للنــواة وعند هرس الخلايا تنهار الشبكة الاندوبلازمية لحويصلات صغــيرة (Vesicles) تسمى بالميكروسومات ،ويتكون من نظامين انزيمين هما :

* (NADPH – Cyt.- 450 Reductase NADPH - Cyt. C Reductase) :
* Heme Containing enzymes Cyt .- 450

وتشير الأبحاث الحديثة لوجود صور عديدة (Multiforms) لأنزيمـــات السيتوكروم ب-٤٥٠ فى كبد انواع عديدة من الثدييات تختلف فيما بينها مـــن حيث تركيب السلسلة العديدة الببتديد (Polypeptide chain) والتخصص من حيـث التفاعل الذى تؤديه .

والتفاعلات المقترحة لانزيم الســيتوكروم ب-٤٥٠- مونــو اكســيجنينز المحضر كما بالجدول التالى رقم (٨-١) حيث تتحدد مادة التفاعل مع الصــورة المؤكسدة للسيتوكروم ب-٤٥٠ (Fe3+) لتكوين معقد الانزيم ومادة تفاعلة وهنـا ينتقل الكترونان لمعقد الانزيم ومادة تفاعله كما يتاكســد المرافــق الانزيمــى (NADPH) ويتحول للصورة (NADP+) حيث يقوم بتمثيل المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية الموجودة باستمرار (predominanly) [بالشبكة الاندوبلازميـــة للكبد و الكلى و الرئتين و الامعاء و الجلد و الخصية والمبيض وميتوكوندريـا الكبد وقشرة الادرينال] .

جدول رقم (٨-١) : تفاعلات الأكسدة التى يلامسها انزيم

السيتوكروم ب-٤٥٠- مونواكسيجينيز

اسم التفاعل	المثال
هيدروكسلة السلسلة الاليفانية : (Aliphatic Hydroxylation)	ويتضمن إدراج (Insertation) لذرة أكسجين خلال رابطة الكربون فيكون الناتج هيدروكسيل $R-CH_2-CH_2-CH_3 \rightarrow RCH_2-CHOH-CH_3$
هيدروكسلة الحلقة الآروماتية : (Aromatic Hydroxylation)	ويتضمن اضافة ذرة اكسجين للرابطة الزوجية بالحلقة ويتكون ابيوكسيد غير ثابت يحدث له اعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئين فيتحول لفينول R-(حلقة-O) → R-(حلقة)-OH
ازالة الالكيل من على ذرة ن أ، كب : (N or O or S – dealkylation)	$R-N(O,S)-CH_3 \rightarrow RNH_2(OH,SH) + CH_2OH$
الإيبوكسدة : (Epoxidation)	$R-CH=CH-R \rightarrow R-CH(O)CH-R$ (إيبوكسيد)
ازالة الكبريت من جزئ المركب: (De sulfuration)	$(R_1)(R_2)P(=S)X \rightarrow (R_1)(R_2)P(=O)X + S$
أكسدة كبريت الميركابتو : (Sulfo oxidation)	$R-S-R \rightarrow R-S(=O)-R$
أكسدة هيدروكسيل ذرة النتروجين : (N- hydroxylation)	$R-NH-C(=O)-CH_3 \rightarrow R-NOH-C(=O)-CH_3$

وبالرغم من أن التفاعلات السابقة لا توضح انتقـــال الألكـــترونين ولكــن هناك ايضاحات تعضد تتابع انتقالهما حيث ينتقل الاكترون الأول لمعقد الانزيــم ومادة تفاعله ثم يتحد معقد الانزيم ومـــادة تفاعلـــه المختزلـــة (Fe^{2+}) مـــع الاكجسين الجزيئى و فى سلسة من الخطوات الغير واضحة تماما فان ذرة مـن الاكجسين الجزيئى وفى وجود ٢ بروتـــون تخـــتزل لمـــاء وذرة الاكجســين الأخرى تقدم لمادة التفاعل وهنا تتفكك مادة التفاعل المؤكسدة مكونة الصـــورة المؤكسدة للسيتوكروم ب-٤٥٠ .

كما يشترك الانزيم فى تحفيز عمليات اختزال خاصة لمركبـــات الآزو و النيترو و الذى يتم اما بواسطة NADPH Cyt – C. Reductase أو بالاتصـــال مـــع السيتوكروم ب -٤٥٠ فى نظام مونو اكســيجينيز كـــامل (Cyt. P- 450 in complete Monoxygenase system) كما بالجدول رقم (٨-٢).

جدول رقم (٨-٢) :عمليات اختزال مركبات الآزو والنيترو

المحفزة بانزيم(Cyt.P-450 Cont Mono oxygenase)

نوع التفاعل	التفاعل
أخـــتزال الآزو	$R-N=N-R \xrightarrow{Red.} R\ NH_2$
أخـــتزال النيـــترو الأروماتية	$R\text{-O}\langle O\rangle\text{-}NO_2 \xrightarrow{Red.} R\text{-O}\langle O\rangle\text{-}NH_2$

كما يحتوى النظام على أنزيم مونو اكســيجينيز أخــر وهــو أميــن أكسيديز (Amine Oxidase) الاقل أهمية عن نظام انزيمى الســيتوكروم ب-٤٥٠ . وهو أنزيم فلافوبروتين يحتوى على مرافق انزيمى فـــى صـــورة حمض متفكك (Acid dissociable : FAD) ولقد تم عزله من ميكروســـومات كبد الخنزير ويحفز تفاعل تحول الأمينات الثلاثية إلى ن- اكسيد ومصـــدر الكترونات التنشيط للأكسجين بأنزيم أمين اكسيديز يكون هـــو المرافـــق (NADPH) وكما سبق فأن السيتوكروم ب-٤٥٠ المحتوى على الاكســيجين يمكنه تنفيذ تفاعلات الأكسدة والهيدروكسلة للمجموعة المعلقة علـــى ذرة النيتروجين (N- Oxidation & Hydroxylation)

وتعد قيمة لوغاريتم ثـابت التفكـك (pKa) المقيـاس الأول لأى مركب يمثل بالأنزيم أمين أكسيديز أو سيتوكروم ب-٤٥٠ المحتوىعلـى مونوأكسيجينيز ، حيث تتراوح قيمة لوغاريتم ثابت التفكـك (pKa) لـذرة نيتروجين المركبات التى تمثل بالانزيم الأول (أمين أكسيديز) هـى ٨-١١ فى حين تتراوح قيمة ثابت التفكك للمركبـات التـى يمثلـها انزيـم سيتوكروم ب-٤٥٠ المحتوى على المونواكسيجينيز من ١-٧ .

ويعتمد تفاعل أكسدة المجموعة المعلقة على ذرة النيـتروجين (-N oxidation) على أى من الانزيمات أكثر نشـاطا وكذلـك علـى قيمـة اللوغاريتم السالب (pKa) لذرة النيتروجين بـالمركب ، و تعـد القيمـة المنخفضة هى المفضلة للتمثيل بالسيتوكروم ب-٤٥٠ مونـو أكسـيجينيز والقيمة العالية تكون مفضلة ومحببة للتمثيل بأنزيم أمين أكسيديز .

ومجاميع الأمين بالمركبات العضوية أما أولية (R-NH2) أو ثانوية (-R NH- R) أو ثالثية (R-N-RR) فالمركبات والتى لها قيمة pKa للنـتروجين >٨ (R-CH2-NRR , R-CH2-NH-R, R-CH2-NH2) وهى مشتقات تمثـل غالبـا بسهولة ، أما الامينات الأولية المقابلة لها كذلك الثانويـة تكـون نـادرة التمثيل لمشتقاتها الهيدروكسيلة ، و بـالمثل فالمشـتقات الثلاثيـة لـهذه المركبات والتى لها قيمة لوغاريتم ثابت تفكك لذرة النتروجين يتراوح مـن ١-٧ ($Ar-NRR$, $Ar-NH-R$, $Ar-NH_2$) تكون جاهزة للتمثيل .

- فالمركبـات ذات قيمـة pKa للنـتروجين وحتـى١ : تمثـل بـانزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ والمحتوى على المونواكسيجينيز .
- المركبات ذات قيمة pKa للنتروجين من١-٧ : تمثل بكلا الانزيمين
- المركبات ذات قيمة pKa للنتروجين المنخفضة: تمثل بالسيتوكروم
- المركبات ذات قيمة pKa للنتروجين المرتفعـة: تمثـل بـانزيم الأميـن أكسيديز .

و لا تمثل إلا الأمينات الثلاثية الآروماتية فقط لأن قيمة ثابت التفكك لـها يتراوح بين ١-٧ . تمثل الأمينات الثلاثية عندما تكون قيمة اللوغاريتم معـامل التفكك > ٨ .

ويلاحظ ان قيمة ثابت معامل التفكك للنتروجين فى صورة أميدات اولية و ثانوية و ثاليثية تكون < ١ .

١-١-١-الأكسدة بادخال مجموعة أيبوكسيد أو هيدروكسيل :

تعد عملية الإيبوكسدة (Epoxydation) من أهم تفاعلات الاكسدة الميكروسومية لثباتها وكونها نواتج وسطية لعملية ادخال مجاميع الهيدروكسيل خاصة بالأنظمة الأنزيمية الميكروسومية بالحيوانات الراقية .

يؤدى ادخال مجموعة إيبوكسيد (ذرة اكسجين للرابطة الزوجية) بالعديد من الملوثات البيئية والسموم كما بالمركبات الحلقية العديدة لانتاج مواد مسرطنة (Carcinogenesis) كتحول مركب الألدرين (Aldrin) الى الألدرين أيبوكسيد (ديلدرين :Dieldrin) وتحول مركب الأيسودرين (Isodrin) الى ايسودرين ايبوكسيد (اندرين :Endrin) وتحول مركب الهبتاكلور (Heptachlor) الى هبتاكلور ايبوكسيد والنفثالين الى نفثالين ايبوكسيد ونواتج تمثيل البنزيدين الى أيبوكسى، والشكل التوضيحى التالى شكل رقم (٨-٣) يوضح آلية الأيبوكسدة للمركبات السابق الأشارة لها :

O-CO-NHCH$_3$ — MFO → O-CO-NHCH$_3$ — Epoxide hyadrase → O-CO-NHCH$_3$ (OH, H, OH, H)

Carbaryl كارباريل — Cararyl epoxide كارباريل ايبوكسيد

Cl, Cl, CCl$_2$, CH$_2$, Cl, Cl — MFO / Epoxoydation → Cl, Cl, CCl$_2$, CH$_2$, O, Cl, Cl

Aldrin ألدرين — Aldrin epoxide ألدرين ايبوكسيد (Dieldrin)

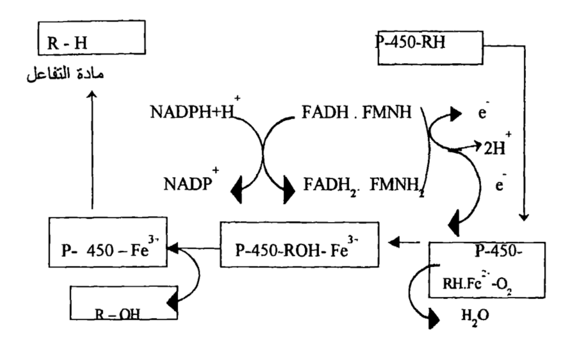
Isodrin أيسودرين → (MFO) → Isodrin epoxide أيسودرين ايبوكسيد (Endrin)

Hepthchlor هبتاكلور → (MFO) → Heptachlor Epoxide هبتاكلور ايبوكسيد

Naphthalin نفثالين → (MFO) → Naphthaline Epoxide نفثالين أيبوكسيد → (Epoxide Hyliase, H_2O) → نفثالين ١و٢-داى‌هيدروكسيد

١-١-٢-الأكسدة بهيدروكسلة الحلقة الآروماتية والأليفاتية :

حيث تحدث هيدروكسلة للسلسلة الجانبية الأليفاتية او للحلقات العطرية استعدادا للأكسدة على اكثر من موضع بالسلسلة أو الحلقة. وهى بمثابة إدخال ذرة الأكسجين على الرابطة الزوجية بالحلقة العطرية او على الرابطة بين الكربون و الهيدروجين بالسلسلة الأليفاتية والشكل رقم (٨-٤) التالى يبين آلية تفاعل الهيدروكسلة :



شكل رقم (٨-٤) :آلية تفاعل الهيدروكسلة بالسيتوكروم ب-٤٥٠

ومن أمثلة هذا التفاعل تحول جزئيات سموم البيريثرين (Pyrethrine) الـــى هيدروكسى بيريثرين و مركب الفينوباربيتال الى هيدروكســـى فينوباربيتـــال و مركب التترالين (Tetraline) الى ٢- تترالون:

$$(CH_3)_3C{=}CH\text{-}R \xrightarrow{\text{هيدروكسلة}} (H_3OH)CH_3C{=}CH\text{-}R$$

بيريثرين ← هيدروكسى بيريثرين

١-١-٣- ازالة الألكيل على ذرة النتروجين أو الاكسيجين أو الكبريت:

وهى صفة مميزة للعديد من جزئيات السموم خاصة مجموعة الســـموم الفوسفورية العضوية حيث تلعب دور كبير فى عملية تمثيلـــها انزيميـــا وفـــى وجود المرافق الأنزيمى (NADPH) حيث ناتج التفاعل غالبا ما يكون أقل ســـمية عن المركب الأصلى (Detoxication) حيث تحدث هيدركسلة للألكيل المعلـــق

على ذرة الاكسيجين ثم إعادة ترتيب وضـــع الـــذرات بـــالجزيئى و الشـــكل التخطيطى التالى رقم (٨-٥) يوضح آلية تفاعل الألكلــــة بالســـيتوكروم ب-٤٥٠ .

$$R\text{-}O\text{-}CH_3 \xrightarrow[O_2,\ NADPH \rightarrow NADP^+]{\text{سيتوكروم ب- ٤٥٠}} R\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}OH \longrightarrow R\text{-}OH + H\text{-}CHO$$

مادة تفاعل أساسية — هيمى أسيتال — فورمالدهيد

شكل رقم (٨-٥): آلية أزالة مجموعة الالكيل بالستيوكروم ب-٤٥٠ .

ومن أمثلة السموم البيئية التى تحدث بها عملية آزالة مجموعة الألكيــــل انزيميا بهدف آزالة السمية مركب : ميثيل بارانيتروفينول ومركب الفنثيـــون و مركب ميثوكسى كلور :

$$OCH_3\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 \xrightarrow[NADPH+H \rightarrow NADP+]{\text{O-Dealkylation (Cyt. P450 - Cont. Mono oxygenase)}} OCH_2OH\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 \xrightarrow{MFO} OH\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + H\text{-}CHO$$

ميثيل بارانيتروفينول — مركب هيدروكسيل غير ثابت — بارانيتروفينول

$$(CH_3O)(CH_3O)P(=O)\text{-}O\text{-}R \longrightarrow (CH_2OHO)(CH_3O)P(=O)\text{-}O\text{-}R \longrightarrow (HO)(CH_3O)P(=O)\text{-}OR + H\text{-}CHO$$

فينثيون (Fenthion)

$$CH_3O-\langle O \rangle-\underset{\displaystyle CCl_3}{\underset{|}{CH}}-\langle O \rangle-OCH_3 \longrightarrow$$

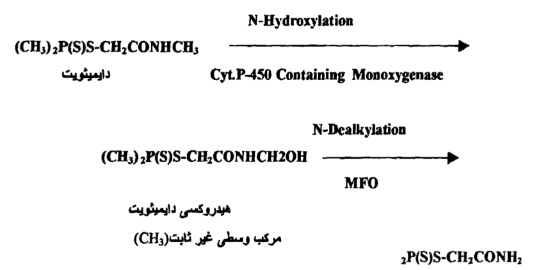
Methoxychlor ميثوكسي كلور

$$CH_3O-\langle O \rangle-\underset{\displaystyle CCl_3}{\underset{|}{CH}}-\langle O \rangle-OH$$

ديمثيل هيدروكسي كلور

أما ازالة الألكيل من ذرة النتروجين فهى اكثر عمليات تمثيل السموم والعقاقير شيوعا خاصة المركبات التابعة لمجموعة الكارباميت العضوية والمحتوية على مجموعتين الكيل مرتبطتين بذرة نتروجين واحدة (ن ــ الكيل أميد) أو ذرتين، ويمكن ان تزال المجموعة الألكيلية أو الأثنين :

حيث يتم ادخال ذرة هيدروجين الى زوج من الألكترونات الحرة بذرة النتروجين، ويتم التفاعل على خطوتين حيث تحدث أولا هيدروكسلة للألكيل المعلق على ذرة النتروجين ن ــ الكيل هيدروكسلة(N – Alkyl Hydroxyation) وهو مركب غير ثابت وسطى ثم فى الخطوة الثانية يفقد مجموعة الالكيل كاملة (N – Dealkylation) :



O-CO $NHCH_3$ —— N-Hydroxylation ——→ O-CO $NHCH_2OH$

Cyt.P-450 Containing Monoxygenase

هیدروکسی کارباریل

Carbaryl کارباریل

N-Dealkylation

(MFO)

O-CO-NHH

(Codaiene) کودایین —— N-Hydroxylation ——→ (Morphine) مورفین

Cyt.P-450 Containing Monoxygenase

$N(CH_3)_3$ —— AminoOxidase ——→ $ON(CH_3)_3$

انزیم میکروسومی(ولیس سیتوکرومی) ترای میتیل آمین

Cl Cl NH-CO-N(CH3)2 —— N-Hydroxylation ——→

(Diuron) دیورون

Cl NH-CO-NCH_3 CH_2OH

ن–هیدروکسی دیورون

وكذلك الحــال مــع عقــار الأمينوبــيرين (Amino pyrine) ومبيــد الكاربوفيوران (Carbofuran) حيث يتحولا الى : ن-هيدروكسى أمينو بــيرين و ن-هيدروكسى كاربوفيوران مــن خــلال عمليــة هيدروكســله علــى ذرة النيتروجين وفى وجود المرافق الأنزيمى :NADPH و اللذان يتحولان بدورهمـا من خلال عملية آزالة الألكيل من على ذرة النيتروجين (N-Dealkylation) الــى أمينو أنتيبيرين (Amino antipyrine) و ديميثيل كاربوفيوران على الترتيب .

تظهر الأهمية الحيوية للأنزيمات الميكروسومية (بالمثال السابق وليسـت سيتوكرومية) بالثدييات لتحكمها فى معدل الكاتيكول بــالمخ Catecholc aminc) Scrotonin) والتاثير الخانق بالنوم مثل (EEG) وحرارة الجسم وخفض الذاكـرة. وأهمية هذا الانزيم الحيوية اقل من مجموعة انزيمات الســيتوكروم ب - ٤٥٠ والمحتوية على المونو أكسيجينيز .

أما ازالة الأكيل من على ذرة الكبريت فهو تفاعل كثير الحــدوث مــع جزئيات السموم و الملوثات البيئية المحتويه على مجموعة الثيو ايثــير نتيجــة اضافة الاكسيجين الى زوج الألكترونات الحرة علــى ذرة الكــبريت كتحــول مركب ٦-ميثيل ثيوبرين (6-methyl thioprine) ومبيد الميثيو كارب (مــيزرول Methio carb mesorol): الى ٦-ميركــابتوبيرين و ديميثــيل مــيزرول علــى الترتيب وذلك بملامسة مجموعة انزيمات الأكســده ذات الوظيفــه المختلطــه (MFO) وفى وجود الأكسيجين .

١-١-٤-الأكسدة على ذرة النتروجين (N- Oxidation) :

وهنا تتم الأكسدة على ذرة النتروجين فى عدة صور :

أ- قد تتم الأكسدة على ذرة النتروجين من خلال هيدروكسلة الأمين (Amine hydroxylation) ، مثل ما يحدث مع جزئيات الأنيلين (Aniline) والتراى ميثيل أسيتوفينون ايمين (Tri methyl aceto phenon emine) وتحولهما الى فينيل هيدروكسيل أمين (Phenyl hydroxyl amine) وتراى ميثيل أسيتو فينون اكسيم (Tri methyl aceto phenon oxime) وذلك بملامسة مجموعة انزيمات الأكسده ذات الوظيفه المختلطه (MFO) وفى وجود الأكسيجين .

ب- أو قد تتم عملية الأكسدة من خلال اكسدة مجاميع الأمين (Amine Oxidation) كما يحدث فى جزئيات الأمفيتامين (Amphetamine) و بملامسة

مجموعة انزيمات الأكسده ذات الوظيفه المختلطه (MFO) وفى وجود الأكسيجين :

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}CH_2\text{-}CH(NH_2)CH_3 \xrightarrow{MFO} \text{C}_6\text{H}_5\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH_3$$

أمفيتامين   فينيل أسيتون

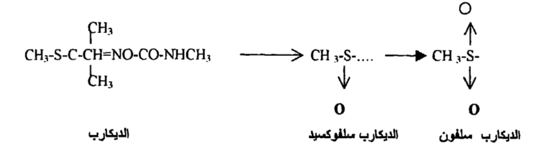
ج - أو قد تتم عملية الاكسدة على ذرة النتروجين نفسها(N – Oxidation) و بملامسة مجموعة انزيمات الأكسده ذات الوظيفه المختلطه (MFO) وفى وجود الأكسيجين وهو ما يحدث مع جزئيات مركب الأومبا السام (Octa Methyl pyro phosphate : OMPA) :

$$((CH_3)_2N)_2P(O)\text{-}O\text{-}P(O)(N(CH_3)_2)_2 \xrightarrow{MFO} ((CH_3)_2N)_2P(O)\text{-}O\text{-}P(O)(NO(CH_3)_2)_2$$

١-١-٥ - أكسدة ذرة الكبريت (Sulfo Oxidation) :

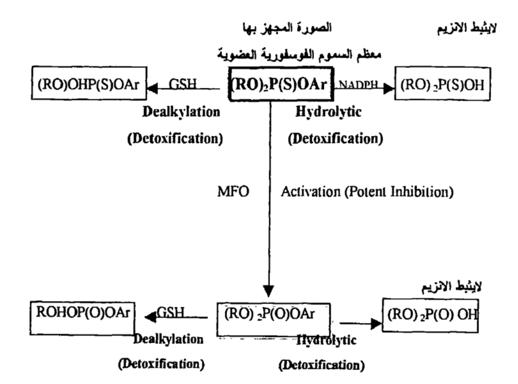
كأكسدة مجموعة الايثو الكبريتية (الثيو إثير) الى المشتق التأكسدى الأول سلفوكسيد (Sulfoxide) ثم بزيادة الاكسدة تدريجيا يتحول الى المشتق التأكسدى الثانى (Sulfone) فتزداد السمية تبعا لزيادة الأكسدة وغالبا ما يحدث هذا التفاعل لمعظم جزئيات الملوثات و السموم البيئية فى كثير من الحيوانات خاصة ذوات الدم الحار و الحشرات و النبات .

وتعزى زيادة السمية بزيادة الأكسدة من ثيو إيثر الى السلفوكسيد ثم الى السلفون وذلك لظهور شحنة موجبة جزئية متدرجة (Partial possitive charge) تؤدى لمناهضة (تثبيط) المستقبل البيو كيميائى وهو الأنزيم . إلا أنه يجب الأخذ فى الاعتبار ان وجود الجزئيات المشحونة يؤدى لضعف عملية التخلل والنفادية خلال الأغشية الليبيدية فتقل كمية ما يصل منها للمخ وربما يكون ذلك سبب انخفاض مستوى السمية للثدييات .



١-١-٦-ازالة الكبريت وانقسام الأستر(Desulforation & Ester clevage):

تتميز مركبات الفوسفو داى ثيوات (Phosphodithioate) والفوسفوثيونات (Phosphotionate) بنشاط سام للثدييات عن طريق تفاعلات أكسدة ذرة الكـــبريت تدريجيا بكلا المجموعتين السابقتين حتى الوصول للمشتق فوسفات Phosphate) (حيث تزداد قوة مناهضة لانزيم الأستيل كولين أستيريز الا أنه فـــى نفــس الوقت تقل درجة ثباته الكيميائى وتقل فترة نصف حياته ($t_{0.5}$) ،وهو ما يحــدث مع جزئيات مركب المالاثيون والباراثيون شكل (٨-٦) .



شكل رقم (٨-٦) : تمثيل جزيئ سام فوسفورى عضوى لمشتقات أقل أو أكثر سمية

كذلك تؤدى تفاعلات أكسدة مجموعة **الثيونو** Thiono : ($(RO)_2$ P(S)O-R) حيث تتحول من خلال عملية التشابه (Isomeration) الى المشـابه **ثيولـو** : ($(RO)_2$ P(O)SR) Thiolo الأكثر سمية ومناهضة للأنزيم وفى نفس الوقـت أقـل ثبات من المشابه ثيونو وتعزى سميته المرتفعة لأن ذرة الاكسجين بالرابطـة الزوجية بالفوسفور اكثر كهروسالبية

(More Electronegatively) عن مثيلها فى وجود الكبريت وبالتالى أكثر سـحبا للألكترونات عند حدوث رنين لألكترونات الرابطة الزوجية وبالتـالى تصبـح درة الفوسفور اكثر كهروايجابية (أى أكثر اليكتروفيلية) وهو ما يستند اليـه هجومها على الموقع الأنيونى للأنزيم .

$(CH_3O)_2 - P(S)S- CH-CO-OC_2H_5$
$CH_2-CO-OC_2H_5$

Desulforation (MFO) → (O_2; NADPH → NADP+)

$(CH_3O)_2P(O)S-CH-CO-OC_2H_5$
$CH_2-CO-OC_2H_5$

(malathion) مالاثيون

(malaxon) مالاكسون

↓

$(CH_3O)_2P(O)O-CH-CO-OC_2H_5$
$CH_2-CO-OC_2H_5$

$(C_2H_5O)_2P(S)-O-\langle O \rangle-NO_2 \rightarrow (C_2H_5O)_2P(O)O \langle O \rangle - NO_2$

(Parathion) باراثيون

(Paraxone) باراكسون

$(CH_3O)_2\ P\ (S)\ OX \xrightarrow{\text{Isomeration}} (CH_3O)_2\ P(O)\ SX$

(Thiono) ثيونو

(Thiolo) ثيولو

شكل رقم (٨-٧) : يوضح العلاقة بين التركيب الكيميائى للممثلات والفاعلية البيولوجية (Metabolism - Toxicity relationship)

حيث تعتمد سمية مجموعة السموم الفوسفورية العضوية على ظاهرة الاتاحة (Availabilty) للجزيئى النشط فى تثبيط الانزيم فى أماكن حرجة أى يعتمد على ديناميكية العلاقة بين تفاعلات التنشيط (Activation reactions) والمؤدية لزيادة السمية و تفاعلات اللاتنشيط (Inactivation reactions) والمؤدية لنقص السمية . وآلية التمثيل هنا تأخذ عدة مسارات لآليتها فى تثبيط الانزيم .

١-١-٧-أكسدة الفوسفور(Phosphor Oxidation):

حيث تتأكسد ذرة الفوسفور من خلال ملامسة المركب بانزيمات الاكسدة ذات الوظيفة المختلطة الى مشتق المركب الاكسيجينى :

$$(\langle O \rangle)_2 P\text{-} CH_3 \xrightarrow{MFO} (\langle O \rangle)_2 P(O) CH_3$$

داى فينيل ميثيل فوسفين — داى فينيل ميثيل فوسفين أكسيد

Diphenyl methyl phosphin — Diphenyl methyl phosphine oxide

و قد يتم تحول المركب نتيجة عملية أكسدة حقيقية (لتعرضة لدرجات حرارة عالية نوعا ما) الى مركب مشابه له آخر ويصاحب عملية التحول للمشابه زيادة حادة فى مناهضة الانزيم (Anticholinesterase) حيث يحدث التشابه بطريقتين :

Parathione (R_1-O, R_2-O, P=S, O-R_3) باراثيون

Isomerization →

Paraxone (R_1-O, R_2-O, P=O, S-R_3) باراكسون

S- alkyl isomerization →

(R_1-S, R_2-O, P=O, O-R_3)

كب -ألكيل باراثيون(S- alkyl - Parathion)

أما مركب الأميتون (Amiton) فيحدث له التشابه نتيجة التعرض لعوامل مؤكسدة ضعيفة أو حرارة و بمجرد ان ينتج المشابهة و ما أن يتزن الناتج حتى تتحد كمية كبيرة من ايون الأمونيوم الحلقى مع المشابه :

C_5

$(C_2H_5O)_2 P(=S)-O\,CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$ → Isomerization → $(C_2H5O)_2 P(=O)-S-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$

$(C_2H_5O)_2P(=S)O^-$ + $CH_2-CH_2-N^+(C2H5)_2$

يحدث اتزان بينهما

١-١-٨-أكسدة غير ميكروسومية (Non – microsomal Oxidation):

هناك العديد من الانزيمات الهامة والمؤكسدة لجزئيات الملوثات والسموم البيئية والمتواجدة بالميتوكوندريا (غير انزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة) ، ومن أمثلتها :

أ- انزيم كحول ديهيدروجينيز(Alcohol Dehydrogenase):

وهى انزيمات تحفز تحويل الكحولات الأولية لألدهيدات و تحويل الكحولات الثانوية لكيتونات، خاصة وان بعض الكحولات لها تأثير مخدر (Narcotic effect) وهنا فميلها للألدهيدات أو للكيتونات المقابلة ربما يخفض من درجة سميتها (وطالما ان الألدهيدات أيضا سامة لنشاطها الكيميائى فى الظروف الفسيولوجية حيث انها تكون قواعد بسهولة) (Schiffs base) مع مجاميع الأمينات الأولية .

$R-CH_2OH$ (كحول اول) —Alcohol Dehyolrogenase→ $R-CHO$ (الدهيد)

NAD (cofactor) → $NADH^+ + H$

$$R-CHOH-R \longrightarrow R-CO-R$$

كحول ثانى ← كيتون

و تعد عملية الأكسدة أحدى مسارات التحول الحيوى الطبيعى أيضا (Biotransformation : Metabolism) للعديد من جزئيات السموم خاصة جزئيات السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية والسموم الكبريتية نتيجة التعرض للحرارة أو للأشعة .

$$(CH_3O)_2P(S)O-\langle O \rangle-NO_2 \longrightarrow (CH_3O)_2P(O)O\langle O \rangle NO_2$$

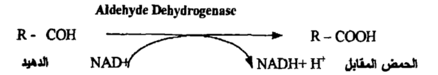
ميثيل باراثيون(اقل سمية واكثر ثبات) ← ميثيل باراكسون (اكثر سمية واقل ثبات)

$$(CH_3O)_2\ P\ (S)\ O-..S- \longrightarrow ...\overset{O}{\overset{|}{S}} \longrightarrow ....\overset{O}{\underset{O}{\overset{|}{\underset{|}{S}}}}$$

سلفوكسيدفوريت ← سلفون فوريت

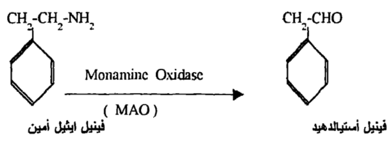
ب-أنزيم الديهيدروجينيز (Aldehyde Dehydrogenase) :

حيث تؤكسد السموم البيئية والملوثات و الموجوده بصورة ألدهيدات أليفاتية وآروماتية بطريقة مماثلة وتتفرد منها الأحماض المقابلة و التى أما تصبح حرة أو ترتبط بالتفاعلات الثانوية (تفاعلات التمثيل من النوع II) ولكن فى الغالب ما تكون الأحماض الناتجة أقل سمية كثيرا من الألدهيدات الناتجة عنها .



ج -أنزيمات أكسدة الأمين الحامضية (Monamine Oxidase): .

وهى انزيمات فلافو بروتينية توجد فى ميتوكوندريا الكبد أو الكلـــى أو المخ وتوجد بالصفائح الدموية والطبقة المخاطية بالمعى :



Phenyl ethyl amine — Phenyl acetaldehyde

د- أنزيمات أكسدة الأمين الحامضية (Diamine Oxidase DAO):

وتوجد هذه الانزيمات مع المكونات المنفصلة من الكبد والمعى والكلـــى والمشيمة :

$$H_2N\text{-}(CH_2)_4\text{-}NH_2 \xrightarrow[\searrow NH_3]{\text{DiAmine Oxidase (DAO)}} H_2N\text{-}(CH_2)_3\text{-}CHO$$

Putrescine

١-٢- تفاعلات الاختزال (Reduction Reactions) :

تحدث تفاعلات الاختزال ولكن بدرجة اقــل شــيوعا مــن تفــاعلات الأكسدة السابقة لمجاميع النيترو والكربونيل خاصة للألكينات والسلفوكســيدات بالملوثات البيئية و السموم خاصة مبيدات الآفات .

وتوجد هذه الانزيمـــات بــالأجزاء الميكروســومية حيــث تســتخدم $NADPH+H^+, NADH_2^+$) والاكسيجين وأول اكسيد الكربون اللازم للســـيتوكروم ب - ٤٥٠ بكبد وكلى الثدييات .

وتنقسم تفاعلات الاختزال الى مجموعتين رئيسيتين :

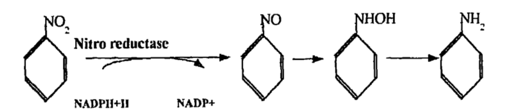
١-٢-١-تفاعلات أختزال أنزيمية(Enzymatic Reductive Reactions):

حيث تتنوع تفاعلات الأختزال الأنزيمية ودلك تبعا لأختلاف المجموعــة الدالة بجزيئى الملوث المختزل وهو يعزى اليه بدورة أختلاف نوعية الانزيـــم الداخل فى التفاعل، فقد تكون المجموعة المختزلة نيترو آروماتية أو مجموعـــة

هيدروكسيل كحولية أو مجموعة الدهيد أو كيتون أو داى سلفيد أو سلفوكسيدات أو سلفونيل......

١-٢-١-١-أختزال مجموعة النيترو الآروماتية(Aromatic Nitro Reduction):

تتم عملية اختزال المركبات المحتوية على مجموعة النيترو الحساسة للأختزال بالبكتريا وانظمة الاختزال بالثدييات على خطوات ، حيث تختزل لمجموعة نيتروز أمين (nitrose amine) ثم لهيدروكسيل أمين المقابل :



نيتروبنزين	فينيل نيتروأمين	فينيل هيدروكسيل أمين	فينيل أمين
(Nitrobenzene)	(Ph. Nitrose amine)	(Ph. Hydroxyl amine)	(Ph. Amine)

ولهذه المجموعة من الانزيمات أهميتها البالغة فى التخلص من السمية ، فعند تعرض الحيوانات المجترة (Ruminal Animals) لمركب البارائيون مع الغداء، تم اخراج ١٥-٣٠% من متبقياته فى صورة أمينوباراثيون المختزل والأقل سمية من المركب الأصلى ، ١% فى صورة أمينو باركسون .

كذلك تكون الخمائر فى التربة (Yeast) مسئولة عن تحول مركب (PCNB) الى بنتاكلوروانيلين :

Reductive Degradative Enz .

$$(CH_3O)_2P(S)S-\langle O \rangle-NO_2 \longrightarrow (CH_3O)_2P(S)S-\langle O \rangle-NH_2$$

NADPH+H⁺ NADP⁺

(Parathion) باراثيون (Amino Parathion) أمينوباراثيون

١-٢-١-٢ -أختزال الكحولات والألدهيدات والكيتونات (Alcohol ,Aldelyde & Keton Reduction)

حيث تقوم مجموعة أنزيمات بأنسجة الثدييات بأختزال جزئيات السموم الكحولية أو الألدهيدية أو الكيتونية الأليفاتية الى الكان وكحولات أولى وكحولات ثانية على الترتيب :

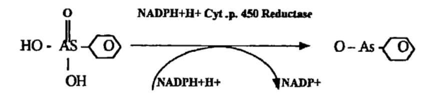
$$R-CH_2-CH2OH \xrightarrow{\text{Alcohol Hydrogenease}} R-CH_2-CH_3$$

$$R-CH_2-CHO \xrightarrow{\text{Aldehyde Hydrogenease}} R-CH_2-CH2OH$$

$$R-CO-CH_3 \xrightarrow{\text{Keton Hydrogenease}} R-CHOH-CH_3$$

١-٢-١-٣-أختزال مركبات الزرنيخ الخماسية لثلاثية (Reduction of Arsenic pentalvallent)

حيث تختزل جزئيات مركبات الزرنيخ الخماسية التكافؤ الى مركبات زرنيخية ثلاثية التكافؤ الأكثر فى معدل زوبانها فى الماء وبالتالى اكثر سميه عن المركبات الأصلية (خماسية التكافؤ) ويتم ذلك فى وجود انزيمات السيتوكروم :



١-٢-١-٤ - أختزال الداى سلفيد (Disulfide Reduction) :

حيث يختزل جزيئات الملوثات و السموم البيئية كما فى مركب الداى سلفيد السام (داى سلفيرام) الى السلفيد الأقل سميه :

$(C_2H_5)_2 - N - CS - SC - N(C_2H_5)_2$

داي سلفيرام → Red. Degradative Enzyme → $2 (C_2H_5) N - CSH$

NADPH+H⁺ NADP⁺

١-٢-١-٥- أختزال السلفوكسيدات والسلفونيل (Sulfoxid & Sulfonil Reduction)

حيث تقوم انزيمات مختزلة بالكبد باختزال السلفوكسيدات والسلفونيل فى العديد من الملوثات البيئية و السموم الى ثيو ايثر تحت ظروف لا هوائية :

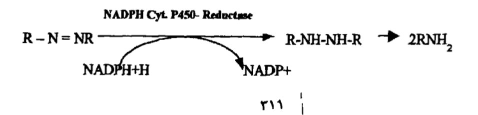
$(C_2H_5O)_2 P(O) S - CH_2 - \overset{O}{\overset{\|}{S}} - C_6H_4 - CL$ → Liver Reductive Enz. (FAD; NADPH+H+ → NADP+) → $(C_2H_5O)_2 P(O) S - CH_2 - S - C_6H_4 - CL$

كاربوفينثيون سلفيد
(Carbo Fenthion Sulfide)
اكثر سميه وأقل ثبات

كاربوفينيثون
(Carbofenthion)
اقل سميه واكثر ثبات

١-٢-١-٦- اختزال مركبات الآزو(Azo Compound Reduction) :

حيث تختزل مركبات الآزو الى جزيئين من الامين المقابل



١-٢-١-٧- أختزال الرابطة الزوجية (Double Bond Reduction) :

حيث تختزل جزئيات الملوثات الآروماتية بالكائنات الحية المعدية ثم يتم تشبيع الرابطة الزوجية بعد ذلك كمافى حمض السيناميكى (Cinnamic Asid):

$$\langle O \rangle \text{ - CH= CH-COOH} \longrightarrow \langle O \rangle \text{- } CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2OH$$

١-٢-١-٨-اختزال المركبات الهالوجينية بازالة الــــهالوجين(Reductive Dehalogenation):

حيث تتم عملية الاختزال فى العديد من السموم البيئيـــة و الملوثـــات خاصة المبيدات باستبدال ذرة الهالوجين بأيدروجين وهو ما يحدث مع متبقيـات مركب ددت (DDT _Pesticide) وتحوله الى المماكن ددا (DDE) وتثبـــط هـذة العملية بأول أكسيد الكربون وتنبه بالمرافق ($NADPH + H^+$) ويـــزداد نشــاط هذة الأنزيمات تحت الظروف اللاهوائية أى يزداد فى وجود الســيتوكروم ب-٤٥٠ (و الدى يثبط بالسيساماكس Sesamax) ولكن لا يثبط عملية نزع الكلور .

ويلاحظ أن بعض الكائنات الحية الدقيقة بالتربة قادرة علـــى تكسـير العديد من السموم الكلورونية العضوية بهدة الطريقة مثل بكتريـــا *Aerobator erogenes* والتى تحول مركب ددت الى ددد (DDD) كذلك تحوله الى داى كلورو بنزو فينون (DBP) ، كما تقوم بتحويل مركب اللندين الى γ بنتا كلور ســـيكلو هكسان خاصة بالتربة الرطبة بواسطة بكتريا *Colstridium sporogenes* وبكتريـــا *Bacillus Coli* والاخيرة تؤدى لظهور اثار من البنزين والمونو كلوربنزين مع γ بنتا كلور سيكلو هكسان والذى يتحول فى التربة الغدقة (Submerged) الى ثـــانى اكسيد الكربون .

١-٢-١-٩- هيدرتة الإيبوكسيدات(Epoxide Hydration):

حيث يمثل مجموعة الأيبوكسيد فى جزيئات السموم البيئيـــة بـــانزيم ايبوكسيد هيدريز (Epoxide hydraze) الى داى هيدرو ديول (dihydrodiol) ومـــن هنا يتضح الارتباط القوى بين هدا الانزيم وانزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ الـــهادم لسمية الأيبوكسيدات .

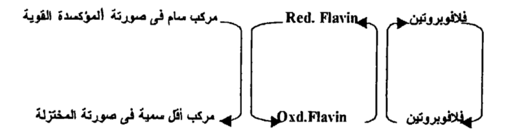
ويوجد هذا الانزيم بالشبكة الاندروبلازمية للأنسجة (عدا الدم) ويوجد منه اكثر من انزيم ولكن يصعب التاكد لعدم التخصص حيث يعمل أى منهم على العديد من الايبوكسيدات كمواد تفاعل أساسية فيتحول الالدرين (: Aldrin Endo - Exo) الى الدرين ايبوكسيد (ديلدرين :Dildrin) بواسطة انزيم السيتو كروم ب-٤٥٠ ثم يتحول الاخير الى ديلدرين داى هيدرز ديول بواسطة انزيم إيبوكسيد هيدريز

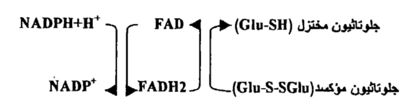
١-٢-٢- تفاعلات الأختزال اللاأنزيمية (Non- Enzymatic Reduction):

حيث يتداخل التفاعل الكيميائى الحيوى المحتمل بيولوجيا والمركبات المشبعة التى يتضمنها التفاعل الكيميائى وتشمل فيتامين ب١٢ والمرافق الأنزيمى(Coenzyme : II)

والمتفاعل الحقيقى هنا هو هيدروكسى كوأنزيم (II) والذى يختزل مركب ددت كميا الى المماكن ددا (DDE) .

وقد يشمل التفاعل الكيمائى الحيوى بروتينات حديدية مثيموجلوبين(Methemoglobine) و ميتا ميوجلوبين (m-Myoglobine) والبيراكسيدات (Peroxides) والتى يمكنها أختزال مجموعة النيترو الأروماتية بأضافة النيكوتين أميد داى نيوكلوتيد (NADP+H/NADH) أوالعامل المساعد فلافين أدنيين داى نيوكليوتيد(FAD,FMN) أو الريبوفلافين (ب٢) تحت الظروف اللاهوائية للهيموبروتين . والفلافين أدينين داى نيو كليوتيد (FAD) والفلافين أدنين مونونيوكليوتيد (FMN) يعملا كمجموعات مقترنة (Prosthetic groop) ترتبط ببروتين الأنزيم أرتباطا وثيقا عن طريق وحدة حمض الفوسفوريك وتقوم بعملها فى تفاعلات الأكسدة والأختزال عن طريق ذرتى النتروجين بوحدة اللوكازين والتى تستقبل أو تعطى ذرتى هيدروجين على خطوتين تشمل استقبال أو اعطاء الكترون واحد (أما فى حالة NAD فأن ذرة كربون النيكوتين أميد (نياسنين أميد) تستقبل أو يعطى ذرة الهيدروجين وتتجذب إليها ذرة هيدروجين أخرى ، شكل رقم (٨-٨).





شكل رقم (٨-٨) : آلية عمل الفلافين أميد داى نيوكليوتيد (FAD).

ويمكن لمادة صوديوم داى ثيونيت (Sod-dithionite) كمادة أختزال قويـــة أن تعمل كمعطى (Doner) لزوج من الألكترونات لإختزال مجموعة النيترو والآزو والهالوجينات.

ويعد مسار للأختزال كذلك مسار تحول الطبيعى درس جيدا" مع العديد من جزيئات السموم البيئية كما فى مركب الميثيل بـــاراثيون حيـث يخـتزل ويحول لأمينوميثيل باراثيون الأقل سمية للأنسان والحيوانات ذات الدم الحار.

$$(CH_3O)_2P(S)O-C_6H_4-NO_2 \xrightarrow{Red} (CH_3O)_2P(S)O-C_6H_4-NH_2$$

m.parathion : ميثيل باراثيون — أمينو ميثل باراثيون Amino m.parathion

كذلك يمكن و أن تحدث عمليات الأختزال فى صـــورة نـزع جزيئـى كلوريـد الـهيدروجين وهـو مـا يسـمى بعمليـة الديـــهيدروكلورة (Dchydrochlorination) حيث ينتج عنها مركب وسطى غير ثابت مـــا يلبــث أن تحدث له أعادة ترتيب وضع الذرات بالجزيئى (Rearrangement) وينتج مركـب

الداى كلوروفوس (Dichlorophos : أو الفابونا Vapona : دد ف ب :DDVP) وهو أكثر سمية كمبيد للبيض (Ovicides) و فى نفس الوقت أكثر تطايرا.

$$(CH3O)_2P(O)CHOH\text{-}CCL_3 \xrightarrow{\text{Dehydrochlorination}} (CH_3O)P(O)OCH{=}CCL_2$$

ترای‌كلوردفون(ديتركس) ..... داى كلورفوس (فابونا)

١-٢-تفاعلات التحلل المائى (Hydrolysis) :

تشترك العديد من السموم البيئية من حيث تركيبها الكيميائى فى وجــود رابطة أستر كما بالاسترات والأميدات والفوسفات وهـــى حساســة لعمليــات التحلل المائى (تفاعلات من الدرجة الأولى غير منتجة للطاقــة) وبملامســة العديد من أنزيمات التحلل المائى الموجودة بخلايــا أنســجة الجســم (كــالكبد والبلازما والطبقة المخاطية بالأمعاء والكلى والعضلات والأنســجة العصبيــة والميكروسومات حيث ٧% مـــن البروتينــات الميكروســومالية Microsomal proteins) .

فهى أسترات مرتبطة بالأغشية والتـــى تحلــل المجــاميع الكحوليــة أو الكربوكسيلية أو الأمينية لتقويم وأشتقاق جزيئات السموم لتدخل بعد ذلــك فــى العديد من تفاعلات الأقتران Conjugation reactions (التمثيل مـــن النــوع II) أو تزال من الجسم (Elimination).

وعموما فهى أنزيمات لا تتوسطها أنزيمــات الأكســدة ذات الوظيفــة المختلطة (MFO) أو أنزيمات الأقتران.

وغالبا ما تبنه هدة الأنزيمات بالكاتيونات ثنائية التكافؤ مثل الكالســيوم (Ca^{2+}) وكذلك أس تركيز أيون الهيدروجين (pH).

وتنقسم هذه المجموعة من الانزيمات الى :

١-٢-١-أستيزات من النوع :أ (A- type Esterases) :

وهى مجموعة من الانزيمات توجد فى بلازما الدم والأنســجة وتقــوم بهدم (degradation) جزئيات السموم والملوثــات البيئيــة الهيدروكربونيــة العضوية الكلورنية وكذلك السموم الفوسفورية العضوية كمادة تفاعل لــها (Substrate) فترتبط بالموقع الاستراتى بالانزيم وتزيلها خارج الجسم مثــل غازات الاعصــاب (Nerve gases) كالســارين (Sarine) والتوبــان (Tuban) ومركب (DFP) فى حين أن جزئيات مجموعة الســموم الفوســفوثيونية

العضوية (Phosphothiono) تهدم بانظمة التحليل المائى المستقلة (NADPH -- GSH-)

ويعد تحلل البارنيتروفينيل أسيتات أسرع من البيوتـــرات والاســترات الأروماتية والسلاسل القصيرة .

وهذة الانزيمات لا تثبط بمركب الباراكسون (Paraxon) بل تقـــوم هــذة الانزيمات بتحليله الى داى ميثيل فوسفوريك وبارنيترو فينول وتنشط هــذه المجموعة من الانزيمات فى وجود أيونات الكالسيوم (Ca^{2+}).

Paraoxonase

$$(CH_3O)_2\,P\,(O)\,S\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 \xrightarrow{\text{Paraoxonase}} (CH_3O)_2\,P\,(O)\,OH + HO\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2$$

باراكسون (Paraoxon)

Fluorohydrolase

$$(ISO\text{-}C_3H_7O)_2\,P(O)F \xrightarrow{\text{Fluorohydrolase}} (ISO\text{-}C_3H_7O)_2P(O)OH+HF$$

١-٢-٢-أستيرات من النوع: ب (B -type Esterases):

وهى انزيمات حساسة وسريعة التثبيط بجزئيات السموم الفوســـــفورية العضوية والكرباماتية العضوية.

و تحلل البارانيتروفينيل بيوترات أسرع مـــن البـــارنيتروفينيل أســيتات. وتثبط بالباراكسون بتركيز ١٠$^{-٧}$ -١٠$^{-٥}$ ملليمول بينما تنشط هذه المجموعـــة من الانزيمات فى وجود أيونات الماغنسيوم (Mg^{2+}).

ومن امثلتها انزيم الاســـتيل كوليـــن اســتيريز (Acetyl Cholinesterase) والموجود بكرات الدم الحمراء والبلازما والأنسجة العصبية ويقوم بتحليـل مادة الأسيتيل كولين (مادة تفاعله الأساسية :Substrate) كما يقوم بتحليـــل مادة البيوتريل كولين :

B-type Esterase

$(CH_3)_3\text{-}N^+\text{-}(CH_2)_2\text{-}CO\text{-}CH_3$

$$(CH_3)_3\text{-}N^+\text{-}(CH_2)_2\text{-}CO\text{-}CH_3 \xrightarrow{\text{Acetyl Cholinesterase}} (CH_3)_3\text{-}N^+\text{-}(CH_2)_2\text{-}OH + CH_3\text{-}COO^-$$

أسيتيل كولين

أما أنزيم الكولين أستيريز الكاذب (الغـــير متخصـــص- البلازمـــى: Pseudo cholinesterase) فمادة تفاعلة هى البيوتيل كولين والبنزويل كولين .

١-٢-٢-١-أنزيم الكربوكسى أستيريز(Carboxy esterase):

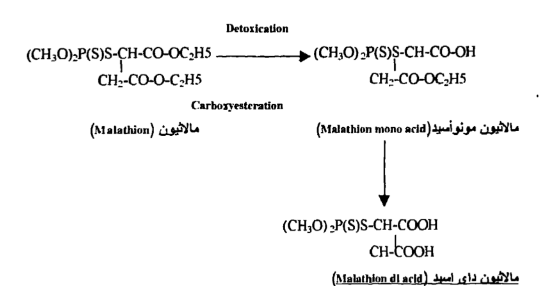
يقوم بتحليل وهدم رابطة الكربوكسيل بالعديد مـــن جزئيـــات الســـموم البيئية والموجوده فى الصوره الأسترية وذلك عند رابطة الأستر .

و يؤدى وجودها ببعض الاجسام وبتركيزات عالية (خاصة فى سلالتها المقاومة) الى ظهور صفة المقاومة (Resistence) لمثل هذه السموم ، حيث يتـــم التفاعل سريعا فى الانسان والحيوانات ذوات الدم الحار (Warm blooded) كذلـــك لوحظ أن بعض الكائنات الحية الدقيقة يمكنها كسر رابطة الأستر والأميد.

ولهذا يعزى لوجودها بالجسم صفة الاختبارية (Selectivity) بين سلالات الكائنات الحساسة ذات تركيزه المنخفض أو المتاحة ذات تركـــيزه المرتفـــع. فعلى سبيل المثال لا الحصر يقوم هذا الانزيـــم بكســـر رابطـــة الكربوكســـيل بمركب المالاثيون (Malathion) على مرحلتين من خلال تفاعل تحليل مائى :

المرحلة الاولى: حيث يتحول المالاثيون مونواسيد (Molathion monoacid) وذلـــك بكسر رابطة الكربوكسيل الأولى.

المرحلة الثانية: حيـــث يتحـــول المـــالاثيون مونوأســـد الـــى ملاثيـــون داى أسيد(Melathion diacid) وذلك بكسر رابطة الكربوكسيل الثانية.



وكلا الحامضين الناتجين عن عمليتى الكسر نواتج حامضية ذات قطبية عالية وفى نفس الوقت أقل سميه عن المالايثون وذلك لطبيعتها الأنيونية فشحنه الجزيئى تمنع تفاعله مع الموقع الأنيونى بسطح أنزيم الأستيل كولين كما أن أرتفاع قطبيتهما يسهل خروجها وازالتها من الجسم أوالدخول فى التفاعلات الثانوية (التمثيل من النوع II) فتقترن بأحدى نواتج التمثيل الحيوية بالجسم وتطرح خارجه بالبول أو البراز وهو ما يفسر انخفاض سمية المالاثيون للحيونات الراقية.

كذلك يتحلل مركب٢، ٤-د (أستر آروماتى :2,4-D) بأنزيم الكربوكسى استيريز فى حين أن هذا الانزيم متخصص أكثر من حيث سرعة التمثيل للأسترات الاليفاتيه :

$$Cl\text{-}C_6H_4\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH_3 \longrightarrow Cl\text{-}C_6H_4\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}COOH$$

٢، ٤-د (2,4-D) — داى كلوروفينوكسى أسيتك
Dichloro phenoxy acetic acid

وهنا تعتبر المواد المثبطه لأنزيم الكربوكسى استيريز (الهادم لجزيئات السموم الكربوكسيليه المحتويه على رابطة أستر) مواد منشطه للسميه (Synergism) فى السلالات التى تظهر مقاومة للتركيزات العالية من هذه السموم .

لهذا فعملية تنشيط مركب المالاثيون بتحوله للمشتق الاكسيجينى : مالاكسون توقف عملية هدم المركب لهذا الانزيم(توقف عملية رابطة الكربوكسيل) أى تعيد دورها كعامل آخر لتنشيط المركب حيث يتحول المالاثيون من مادة تفاعل اساسية لانزيم الكربوكسى استيريز الى المالاكسون المثبط للانزيم .

كذلك لوحظ أن أنزيم الكربوكسى استيريز (الكربوكسيليز) تثبط ايضا بمركب الكلوروثيون (Chlorothion) و الديازينون (Diazinon) الأزينفوس ميثيل (Azinphos Methyl) و سيستوكس (Systox) و الفوسدرين (Phosdrin) و كذلك مركب EPN حيث وجد أن مشابهاتها الثيولية (Thiolo) اكثر تثبيطا وسرعة عن مشابهاتها الثيونية (Thiono) .

١-٢-٢-٢- أنزيم الفوسفاتيز (Phosphatsase)

وتقوم هذه الانزيمات بعملية تحليل مائى لجزيئات السموم والملوثات البيئية فتودى لفقد سميتها عن طريق الانهيار (Degradation) .

والتحليل المائى بانزيم الفوسفاتيز هو اكثر الطرق شيوعا فهو اغلب طريق يلاحظ للتحول الانزيمى لجزيئات السموم الفوسفورية العضوية ، فهو المسار التمثيلى الرئيسى والذى يقود لنقص كامل فى درجة سميتها للكائنات الحية خاصة بالحيوانات ذوات الدم الحار (Warm blooded) حيث تتحلل وتنهار (Deterioration) نواتج التحلل المائى سريعا ويتكون داى الكيل فوسفات .

ولأنزيمات الفوسفاتيز نوعين :

١-٢-٢-٢-١ الفوسفاتيز المزيل لمجموعة الميثيل (Demethylating Phosphatase) :

حيث تكون نتيجة عملية التحليل المائى الانزيمى آزالة مجموعة الميثيل ويحل محلها ذرة هيدروجين . ولهذا التفاعل أهميته فى آزالة السمية لعديد من جزيئات السموم و إظهار صفة الاختيارية من حيث تأثيرها السام على الافات والثدييات ، ولكن فى نفس الوقت فان هذا الكسر يكون نادر الحدوث أو فى المراحل الاخيرة من عمليات التمثيل بعد هدم الجزيئى عن طريق الرابطة الخاصة بالمجموعة التاركة (Bond of Leaving group: P-X) .

ويحمل ناتج التفاعل لعملية التحليل المائى بالانزيم شـحنة سـالبة تيسـر لـه الارتباط بأى كاتيون بالجسم وفى صورة قابلة للذوبان فى الماء وهو ما يسـهل بدورة إفرازه خارج الجسم :

$$(R\text{-}O)_2\,P(O/S)S\text{-}C \xrightarrow{\text{Demethylating phosphatase}} (HO)_2P(O/S)S\text{-}C + R\text{-}OH$$

ويلاحظ ان سرعة آزالة السميه تكون بالمركبات المحتويه على مجموعة ميثيل أكبر من مجموعة الايثيل أكبر من مجموعة البروبيل ،حيث تكـون الرابطـة اسهل وأكثر استعدادا للكسر .

وهذا النوع من الانزيمات ذو موائمه (Affinity) عاليه تجـاه الفوسـفات الحقيقيه (Oxons) أكثر من الثيونوفوسفات (Thiono phosphate) فكفاءتها اعلى فى تحليل الفوسفات الحقيقيه . وهذه العمليه تلاقى انتشارا كبيرا فى الحدوث فـى الحيوانات ذات الدم الحار وكذلك الحشرات بينما تكون أقل عادة فى النبات .

١-٢-٢-٢-٢-الفوسـفاتيزالمزيل لمجموعـة الالكيـل(Dealkylating Phosphatase) :

وهنا تكون نتيجة عملية التحليل المائى الانزيمى ازالة المجموعـه التاركـه (Leaving group) أثناء فسفرة (تثبيط) انزيم الاستيل كولين اسـتيريز (Acetyl Choline Esterase : A Ch E) ، وهذا النوع من الانزيمات هـو الاكـثر شـيوعا بأجسام الكائنات الحيه .

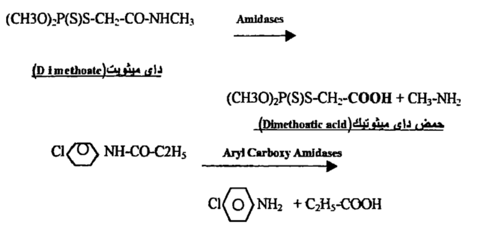
$$(R\text{-}O)_2P(O/S)S\text{-}C \xrightarrow{\text{Dealkylating Phosphatase}} (R\text{-}O)_2P(O/S)OH + C\text{-}SH$$

حيث يحتوى جزيئى أى مركب فوسفورى عضوى علـى نوعيـن مـن المجاميع التى ترتبط بذرة الفوسفور ، فالمجموعه المنفصلـه هنـا (X) ذات كهروسالبيه عاليه وذلك لكونها رابطة أنهيدريد غـير ثابتـه نسـبيا مـع ذرة الفوسفور ، حيث تدخل جزيئات السموم (داى الكوكسى فوسفات الناتجه فـى تحولات أخرى من التمثيل من النوع الثانى : Metabolism phase II).

ويلاحظ ان جزيئات داى ميثيل فوسفات تدخل هذا التفاعل و تتحلل أسـرع كثيرا عن جزيئات داى إيثيل فوسفات .

١-٢-٢-٣-أنزيمات الأميديز (Amidases) :

وهى مجموعه من الأنزيمات تقـوم بتمثيـل السـموم الأميديـه (Amides) والسموم الكارباميد (Carbamides) والسموم الإيثيريه و الثيوايثيريـه (Ethers & Thioethers) حيث تقوم بكسر رابطة الاميد أو الإيثر أو الثيوايـثر مـن خـلال عملية تحلل مائى انزيمى يلامسها وتتكون نواتـج غـير سـامه ذات طبيعـه انيونيه(حامضيه) تتمتع بدرجه قطبيه عاليه تسهل عليها الدخول فى مجموعـة تفاعلات التمثيل من النوع الثانى (تفاعلات الاقتران حيث تقترن بنواتج حيويـه بالجسم) ثم تطرح خارج الجسم .



ويلاحظ أن لمجاميع الالكيل (-R) بجزيئات السـموم والملوثـات البيئيـة أهميتها من حيث التأثيرات الاليكترونيه بالأميدات الأوليه والثانويه والثاليثيـه ويعزى ذلك الى التأثير المصاحب للألكترونـات (Electron withdrawing effect) والذى يسبب ضعف الرابطه الأمينيه و جعلها أكثر حساسيه للتحلل بـالانزيم . ومن جهه أخرى فتأثير هذة المجاميع وظيفى أكثر وذلك لقدرتها على الدخـول فى التفاعلات الثانويه (تفاعلات التمثيل من النوع الثانى) .

١-٢-٢-٤-أنزيمات الهيدروكسـله وآزالـة الالكيـل المعلقـه علـى ذرة النيتروجين (N-Hydroxylation- N- Dealkylation) :

وهى مجموعه من الانزيمات تقوم بتحليـل المركبـات المحتويـه علـى مجاميع الكيل معلقه على ذرة النيتروجين ، حيث تبدأ بهيدروكسلتها ثم آزالتـها وتحويلها لصورة أكثر قطبيه تطرح خارج الجسم مع البـول أو ترتبـط مـن خلال التفاعلات الثانويه (تفاعلات التمثيل من النوع الثانى) .

ومثال ذلك تحول مركب الكارباريل (Carbaryl) وهـو مبيـد كرباماتى حشرى (Insecticide) الى مركب هيدروكسى كارباريل (Hydroxy Carbaryl) ثـم بدوره الى ديميثيل أمينو كارباريل (De methyl amino carbaryl) .

١-٢-٢-٥-الأنزيمات المختزله (Reductases) :

وهى مجموعه من الأنزيمات تختزل مجموعـة النيـترو (NO_2) الـى مجموعة أمين (NH_2) كما يحدث فى مركب البـاراثيون والثوميسـيون الاقـل سميه والأكثر قطبيه مما يتسنى معه للجسم طرحها للخارج ومثـال ذلـك مـا يحدث مع مركب الباراثيون (Parathion) وتحوله لمركب أمينـو بـاراثيون (Amino Parathion) وكذلك تحول السوميثيون (Sumithion) الى أمينو سـوميثيون :(Amino Sumithion)

$$(CH_3O)_2\,P(S)S\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 \xrightarrow{\text{Reductase}} (CH_3O)P(S)S\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2$$

باراثيون   أمينو باراثيون

١-٢-٢-٦-أنزيم إيبوكسيد هيدريز(Epoxide hydrase) :

ويلامس هذا الانزيم عملية تمثيل (تحليل مائى) للايبوكسـيدات (Epoxides) الى الكحولات المقابله (داى هيدرو ديول : Dihydrodiol) . وأمكن تتبع نشـاطه فى الاندوبلازم الشبكى لعدد كبير من أعضاء الجسم وليس بمكونات الدم وهـو يساند بقوه انزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ فى عمله فى الاندوبلازم الشبكى وربمـا يكون هذا هام نسبيا للقاعده بأن أنزيـم الايبوكسـيد هيدراتـيز فـى أنـهيار الايبوكسيدات الأروماتيه و الاليفاتيه (Detoxifying) .

ولطالما ان الايبوكسيدات الآروماتيه غير ثابته فإن كميـات كبـيره منـها تتحلل انزيميا بهذا الانزيم وبسهوله الى الكحولات المقابله فيتحول على سـبيل المثال مركب آريل إيبوكسيد (Aryl oxide) الى ترانـس -داى هيـدرو ديـول (trans-Dihydro diol). وهناك بعض الايضاحات تشير لوجود أكثر مـن انزيـم إيبوكسيدهيدراتيز خاصه ما إذا كان هذا الانزيـم واسـع التخصـص (Broad spectrum).

الفصل الثانى

التفاعلات الثانويه

تفاعلات التمثيل من النوع الثاني

تشمل التفاعلات الثانويه Secondary Reactions (تفاعلات التمثيل من النوع الثانى :Metabolism Phase II) تفاعلات الأرتباط (الأقتران :Conjugation) البيوكيميائى لجزيئ الملوث البيئى أو السم (عقب تعرضه للتفاعلات الاوليه والمؤديه لتقويم أو أشتقاق جزيئ المركب السام) بواسطة أحدى المكونات الطبيعيه الحيويه الداخلية المنشأ الموجوده بخلايا الجسم كالكربوهيدرات والبروتينات والدهون .

ويعتمد تفاعل الأقتران على وجود الطاقه ولهذا تقسم تفاعلات الاقتران بناء على مواد الارتباط النشطه والمستخدمه فى عملية التخليق الحيوى الى :

* مادة أرتباط نشطه + مادة تفاعل ← نواتج أرتباط

(Active conjugate) (Sub-strate) (Conjugative products)

* مادة أرتباط نشطه + حمض أمينى ← نواتج تفاعل

(Active conjugate) + (Amino acid) (Products)

٢-١-الأقتران (الأرتباط) الجليكورونيدى (Glucoronide conjugation) :

وهو أكثر تفاعلات الأرتباط (الأقتران) شيوعا فى الجسم ويلامس هذا التفاعل انزيم يوريدين داى فوسفات جليكورونيل ترانسفريز (Uridne Di Phosphate Glucuronyl Transferase : UDPG-Transferase) حيث يرافق الانزيم المرافق الانزيمى يوريدين داى فوسفات جليكورونيك (Uridine Di Phosphate Glucuronic : UDPGA)

ويوجد هذا الأنزيم فى الأندوبلازم الشبكى بخلايا أنسجة الكبد بصفه خاصه وأنسجة الكلى و الامعاء و المخ والطحال و الجلد بصفة عامه ، كما ان له أكثر من صوره فى الشبكه الاندوبلازميه بخلايا الكبد .

ويعد تكوين بيتا- جليكورونيك عمليه هامه فى التخليق بكل الكائنات الحيه ما عدا القطط والكلاب ، لذا ففى الثدييات يحتاج الى مركب يوريدين داى فينيل جليكورونيك (UDPGA) ومركب بيتا -جليكورونيك بينما فى الحشرات تحتاج لمركب بيتا-جليكوزيد (B-Glucoside).

وتوجد بجزيئات المركبات السامه مجاميع كيميائيه قادره على الدخول فى تفاعلات الاقتران مع حمض الجليكورونيك ،جدول رقم (٨-٣) .

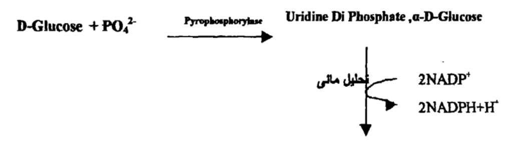
وخلال التفاعلات المنظمه لعملية الاقـــتران لـــهذه المجـــاميع الكيميائيـــه والوظيفيه فإن ذرة الكربون رقم (١) فى جزيئ حمض يوريدين داى فوســـفات جليكورونيك تنشط للهجوم النيوكليوفيللى (المحب للنواه) بواسطة الاكســيجين و الكبريت أو مجاميع النيتروجين على مادة التفـــاعل بواســـطة يوريديـــن داى فوسفات (UDP) وتترك المجموعه التاركه .

ففى حاله الارتباط لحمض يوريدين داى فوســـفات جليكورونيــك فــإن الرابطه بين ذرة الكربون رقم (١) لحمض الجليكورونيك ومجموعة الفوســفات باليوريدين داى فوسفات تكون فى الوضع ألفا .

وخلال التفاعل مع ماده التفاعل فهناك انقلاب (Inversion) للتركيبه تعـــود الى مشتقات جليكورونيد والتى لها الصوره بيتا ،وعليه يحدث الاقتران علـــى مرحلتين :

الاولى : مرحلة تكوين مركب وسطى نشط وهو يوريدين داى فوسفات جلوكوز (Uridine Di Phosphate Glucose : UDPG) .

الثانيه : مرحلة تكوين مركب حمض يوريدين داى فوســـفات جليكورونيــك (Uridine Di Phosphate α-D-Glucuronic acid : UDPGA) كمـــا تمثلـــه المعـــادلات التاليه :



Uridine Di Phosphate α-D-Glucuronic

UDPGA

ويرتبط بعد ذلك الحمض خلال ثـــلاث خطـــوات بوســـط نشـــط مـــع الاجليكون (Aglycones) :

UDPGA —UDP-Glcuronyl ransferase→ P-nitrophenyl –B-Glucuronide

(بارا-نيترو فينول)

جدول رقم (٨-٣) :مواد التفاعل المختلفه والنواتج المتكونه :

مادة التفاعل	الناتج المتكون
الكحـــولات الاليفاتيـــه والآروماتيه	مشتقات الجليكورونيك و الكحول
الاحماض الكربوكسيليه	مشتقات الجليكورونيد والحمض : حيث يتكون استر الجليكورونيـــد لتحرك مجموعة الكربوكسيل مباشرة للحلقه أو المنفصله من الحلقــه بواسطة مجموعه ميثيلين
السلفهيدريل	المركبات الآروماتيه (ثيوفينول) أو الأليفاتيه المحتويه على مجـــاميع سلفهيدريل
الأمينات(الاوليه والثانويه)	الأمينات الأليفاتيه والآروماتيه

ويتم إخراج مشتقات المواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية والمتكونـة وذلك عن طريق البول أو الصفراء وخروج الجليكوجين في البول أو الصفـواء يعتمد على الوزن الجزيئى والقطبيه للمقـــترن وهـــذه المركبـــات ذات وزن جزيئي كبير (أكبر من ٣٠٠ Mio) ودرجة ذو بانيه أقل في الماء وعـــادة مـــا تخرج في الصفراء .

أما الأنزيم الملامس لتحول بيتا- جليكورونيد الى حمـــض جليكورونيـــك فأهميته الفسيولوجيه غير واضحه حيث أفترض ان الانزيم دوظيفيـــه لتنظيـــم فعل الهرمونات وذلك بانفراد الصوره النشـــطه للـــهرمونات مـــن مشـــتقاتها الجليكورونيكيه الغير نشطه .

فعلى سبيل المثال تزال سمية السيانيد السام من خلال تحوله لثيوســـيانات تطرح فى البول .

٢-١-١-الأقتران الجليكورونيدى بذرة الاكسيجين (O-Glucuronide):

حيث يتم الأقتران هنا على ذرة الأكسيجين ولهذا الاقتران عدة أنماط وهى :

٢-١-١-١-نمط إيثيرى :

ويحدث مع الكحولات الاحادية والثنائيه و الثلاثيه والفينولات :

$$C_6H_5-OH + UDPGA \xrightarrow{\text{UDPGA-Glucuronyl Transferase}} C_6H_5-C_6H_9O_6 + UDP$$

فينول

فينيل -بيتا-جليكورونيد

كذلك الحال مع مركب الساليسيلات (Salicylate) حيث يتكون ساليســيل -بيتا- جليكورونيد

٢-١-١-٢-نمط أسترى :

حيث يحدث مع طرف حمض كربوكسيلى كما فى حالة حمض البنزويك :

$$C_6H_5-COOH + UDPGA \xrightarrow{\text{UDPGA-Glucuronyl Transferase}} C_6H_5-COO-C_6H_9O_6$$

حمض بنزويك

بنزويل-بيتا-جليكورونيد

٢-١-١-٣-نمط هيدروكسيل أمين :

حيث تحدث عملية هيدروكسله لجزيئ من مركب : ن-هيدروكســـى- ٢-أسيتيل أمينو فلورين بواسطة نظام الأكسده ذو الوظيفه المختلطه (MFO) ثـــم يرتبط مع حمض يوريدين داى فوسفات جليكورونيك (UDPGA) ويتكــون ن-هيدروكسى -٢-أسيتيل أمينو فلورونيل

٢-١-١-٤-نمط سلفوناميد :

حيث يتفاعل مركب السلفاثيازول مـــع حمـــض يوريديـــن داى فوســفات جليكورونيك وبملامسة الانزيم السابق (يوريدين داى فوســـفات جليكورونيــل ترانس فيريزفتتكون سلفاثيازول -بيتا- جليكورونيد

٢-١-١-٥-نمط كب-جليكورونيد :

حيث يرتبط الحمض مع مركب الثيوفينول وفى وجـــود الانزيـــم الســابق ويتكون مركب ثيو فينيل-بيتا-جليكورونيد :

SH + UDPGA —UDPGA-Glucuronyl Transferase→ S-$C_6H_9O_6$

ثيوفينول

ثيوفينيل-بيتا-جليكورونيد

٢-١-١-٦- نمط كارباريل :

وهنا يلاحظ وجود مساران هما :

الأول : حيث يتحد مركب الكارباريل (Carbaryl) مع جزيئ ماء ويتكون مركب ١ -نافثول وبملامسة الانزيم يتحول الى جليكونافثول

الثانى :يتحول المركب فى وجود الاكسيجين الى مركب :٤- هيدروكسى كارباريل (4-Hydroxy carbaryl) وبملامسته للانزيم يتحول الى ٤-هيدروكسى كارباريل جليكورونيك .

٢-١-٢-الأقتران على ذرة النيتروجين (N-Glucuronide conjugation):

وهو ما يحدث عند أرتباط مجموعات الأمين الآروماتيه أو السلفوناميد أو الكرباريل أو الأمين النيتروجينيه الحلقيه الغير متجانسه بجزيئات السموم و الملوثات البيئية كمبيدات الآفات :

$$C_6H_5\text{-}NH_2 + UDPGA \xrightarrow{\text{UDPGA-Glucuronyl Transferase}} C_6H_5\text{-}NH\text{-}C_6H_9O_6$$

$$((CH_3)_2\text{-}N\text{-}C(S)S)_{3\text{-}Fe} + UDPGA \xrightarrow{\text{UDPGA-Glucuronyl Transferase}} 3(CH_3)_2\text{-}N\text{-}C(S)S\text{-}C_6H_9O_6$$

٢-٢- الأقتران بالكبريتات (Sulphate Conjugation) :

وهنا ترتبط نواتج التفاعلات الأوليه (تفاعلات التمثيل من النوع الأول) كالكحولات الأوليه والثانويه والثالثيه والفينولات والنافثول وكذلك الامينات الأليفاتيه والأمينات الآريليه (كالأنيلين) كمواد تفاعل أساسيه مع الكبريتات سواء آكانت أستر حمض الكبريتيك أو آريل الكبريتات وفى ملامسة انزيم سلفوترانس فيريز (Sulfotransferase) وتتكون نتيجه ذلك الأسترات الكبريتيه المقابله ($R\text{-}OSO_3^-$) أو الاسترات السلفاماتيه ($Aryl\text{-}NHSO_3^-$) وهى الأكثر ذوبانا فى الماء .

وتوجد هذه المجموعه من الانزيمات بأنسجه أعضاء مختلفه مثل الكبد اساسا و الكلى والامعاء الدقيقه .

ويكون العامل الموافق لهذا الانزيم هو ٣-فوسفو أدينوسين -٥-فوسفوسلفات (3-PhosphoAdenosine-5-PhosphoSulfate : PAPS) .

حيث تهاجم مجموعة السفات (SO_3^-) الموجوده فى العامل المرافق المساعد نواة ذرة الأكسيجين فى الكحولات او نواة ذرة النيتروجين فى مجموعة الأمين وتحل محل مجموعة ٣،٥-داى فوسفات ، ونظرا لعدم توافر العامل المساعد (PAPS) فى معظم الحيوانات مقارنة بالعامل المساعد

(UDPGA) فإن التفاعل السائد بها هـو تكويـن الجليكورونيـد مع الكحـولات والفينولات .

٢-٢-١-أسترات سلفاتيه (Sulfate esters : $R\text{-}OSO_3^-$) :

وهى أسترات كاملة التأين تذوب فى الماء بقوه مما يسرع آزالتها من الجسـم بسهوله وهو ما يتطلب قدر كبير من الطاقه لتنشيط أيون الكبريتـات بـأنزيم ATP-ase فى وجود أيونات الماغنسيوم والعامل المساعد ٣-فوسفو أدينوسـين-٥-فوسفو سلفات (Cofactor : PAPS) حيث تأخذ آلية التفاعل النمط التـالى كمـا بالشكل رقم (٨-٩) :

(HO)2S(O)O + ATP Mg2 ⟷ HO S(O)O-O-P(O)OH-OCH2

ATP +H4P2O7

ADP

HO S(O)O-O-P(O)OH-OCH2

O

O=P-OH

OH

أدينوسين-٣-فوسفات-٥-فوسفوسلفات

شكل رقم (٨-٩) : آلية تفاعل تكوين الأسترات السلفاماتيه تمهيدا لإزالتها خارج الجسم كمكون كامل التأين

والأنزيمات المستخدمه للعامل المساعد ٣-فوسفو أدينوسين-٥-فوسـفو سلفات (Cofactor : PAPS) توجد بعقدة المخ والطبقه المخاطيه للقناه الهضميـه و الكبد والكليه والعضلات والمبايض والخصى .

والمعادلات التاليه توضح تفاعل كحول الإيثانول و كذلـــك والفينـــول (كحول عطرى) مع العامل المساعد (PAPS) وفى وجود الأنزيـــم الملامـــس حيث تتكون الأسترات السلفاماتيه :

$$C_2H_5OH + PAPS \xrightleftharpoons[ATP + Mg^{2+} \;\rightarrow\; ADP]{\text{Sulfo transferase}} C_2H_5O\text{-}SO_3^-H^+$$

إيثانول

$$C_6H_5\text{-}OH + PAPS \xrightleftharpoons[ATP + Mg^{2+} \;\rightarrow\; ADP]{\text{Aryl Sulfotransferase}} C_6H_5\text{-}O\text{-}SO_3^-H^+$$

٢-٢-٢-أسترات سلفاماتيه (Sulphmate esters : Aryl –NHSO$_3^-$) :

ومثال ذلك تفاعل الأمين العطرى : أنيلين مع العامل المساعد وفى وجـود أنزيم : آريل سلفوترانسفيريز كما تمثله المعادله التاليه :

$$C_6H_5\text{-}NH + PAPS \xrightleftharpoons{\text{Aryl Sulfotransferase}} C_6H_5\text{-}NH\text{-}SO_3H$$

أنيلين

٢-٣-أنزيمات نقل مجاميع الميثيل (Methyl transferase) :

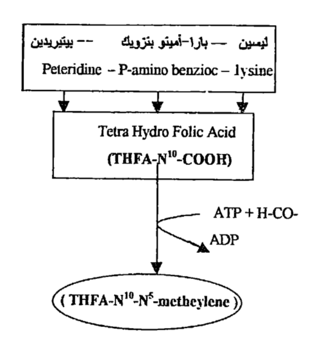
تعد عملية نقل مجاميع الميثيل : عملية الميثلـــه (Methylation) عمليـــه ليست كميه هامه كمسار أساسى لتمثيل المواد الغريبه كجزيئات السموم . كمـــا أنها ليست بالضروره ان تؤدى لزيادة معدل نسبة الزوبان فى المــــاء مقارنـــة بالمركب الأصلى .

وتتضمن عملية الميثله المجموعات الداله (Function groups) كمواد تفـاعل أساسيه للأنزيم (Substrate) مثل الأمينات الأليفاتيـــه والأمينـــات الآروماتيـــه والمركبات النيترزجينيـــه الحلقيـــه الغيرمتجانســـه : ن-هيتيروســيكليك (N-heterocyclics) .

و توجد هذه المجموعه من الأنزيمات بأنسجة أعضاء مختلفه من الجسم في الحيوانات ، و يرافق عملية الميثله المرافق (Co-Factor) ٥-أدينوسيل ميثيونين (5-Adenosyl Methionine : 5 AM) .

وهنا يقوم الأنزيم المعاون بنقل مجموعه بها ذرة كربون واحده في صورة مجموعة فورميل (-H-CO) أو مجموعة هيدروكسى ميثيل (CH_3-OH) أو مجموعة ميثيل (-CH_3) سواء في تفاعلات الهدم أو التخليق للأحماض الأمينيه و قواعد البيورين .

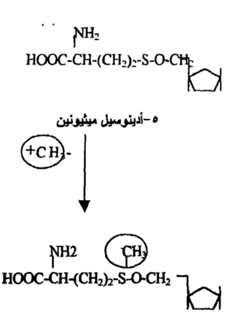
وتتلخص آلية التفاعل في تنشيط حمض تترا هيدرو فوليك (Tetra Hydro Folic Acid : THFA : THFA-N^{10}-COOH) مجموعات هيكلها الكربوني ذرة كربون واحده ، فتتحد معه عند ذرة النيتروجين رقم (١٠) وفي وجود جزيئ أدينوسين تراى فوسفات (ATP) و تقفل الحلقه لتكوين رابطه مع النيتروجين رقم (٥) و ذرة النيتروجين رقم (١٠) كما بالشكل التالي رقم (٨-١٠) :



شكل رقم (٨-١٠) : دور حمض التترا هيدرو فوليك في تنشيط المجاميع الداله الكيميائيه

وفى وجود النيكوتيـــن أدنيـــن داى نيوكليوتيـــد فوســفات المخـــتزل (NADPH) ومعقد حمض التترا هيدرو فوليك ومجموعه هيكلـــها ذرة كربـــون واحده فأنه يعطى الميثيلين لأى مركب فى تفاعل آخر فتزداد قابليتـــه للذوبـــان فى الماء فيسهل بذلك التخلص منه .

وقد ترتبط المجموعه مع ذرة كبريت المرافق الأنزيمى ٥-أدينوســـيل ميثيونين (5-Adenosyl Methionine : 5 AM) وهنا يكون فى هذه الحاله لها ســلوك أيون الكربونيم (Carbonium ion) حيث يهاجم بعد ذلك بالمركب المنتقله إليه نواة أكسيجين الكحول أو النيتروجين أو الآميد أومجموعـــــة الســلفاهيدريل (SH-) ويتكونالمركب كما بالشكل التالى رقم (٨-١١) :



شكل رقم (٨-١١) : آلية أرتباط مجموعة الألكيل بالمرافق الأنزيمى ٥-أدينوسيل ميثيونين

ومجموعة الميثيل المرتبطه بأن السلفونيوم ($-S-CH_3$) بالمرافق تعتبر وكأنـــها أيون كاربونيم فى صفاته وتتقل بهجوم نيوكليوفيللى الى أكسيجين الكحـــول او نيتروجين الأميد او مجموعة السلفهيدريل وهو ما يحدث مع مركب داى إيثيـــل داى ثيو كارباميت فيتحول الى مركب داى إيثيل داى ثيو ميثيل كارباميت

وكذلك الحال مع مركب البيريدين وتحولهالى ميثيل بيريدين ومركب الكـاتيكول وتحوله الى دوبامين :

$(C_2H_5)_2$-N-C(S)-SH ⟷ $(C_2H_5)_2$-N-C(S)-SCH$_3$

داى ايثيل داى ثيوميثيل كارباميت — داى ايثيل داى ثيو كارباميت

كاتيكول (OH, OH) ⟷ دوبامين (OCH3, OH)

٢-٣-١-أنزيمات نقل مجاميع الميثيل للنيتروجين (N-methylation):

حيث تحفز العديد من الأنظمه الأنزيميه بالطبيعه بعملية الميثله (Methylation) على ذرة نيتروجين الأمينات السامه ، مثال ذلك تحول مركـــب الهيســتامين (Histamine) بواســـطة انزيـــم ايميـــدازول -ن- ميثيـــل ترانسفيريز (Imidazol-N-Methyl transferase) وفـــى وجـــود الادينوســين تــراى فوسفات (ATP) والأنزيم المعاون (5-AM) الى ن-ميثيل هيســتامين (N-methyl Histamine) و تحول مركب النورأدرينالين (Nor-Adrenalinen) بواسطة انزيـــم فينيل إيثانول أمين-ن- ميثيل تراتســـفريز (Phenyl Ethanol Amine -N-Methyl Transferase) وفى وجود الادينوسين تراى فوسفات (ATP) والأنزيم المعاون (5-AM) الى مركب الأدرينالين (Adrenaline) وتحول مركب النورنيكوتين (nor-Nicotine) الى مشتقه الميثيلى النيكوتين (Nicotine) بملامسة انزيـــم ن-ميثيـــل ترانسفيريز الغير متخصص (Non-Specific-N-methyl transferase) كذلك الحـــال مع مركب التربتامين (Treptamine) و الكينوليـــن (Quioline) وتحولـــهما الـــى مشتقاتهما الميثيليه التاليه وبملامسة نفس الأنزيم الأخير وفى وجود الادينوسـين تراى فوسفات (ATP) والأنزيم المعاون (5-AM) : ميثيل تربتـــامين (methyl treptamine) و ن-ميثيل كينولين (N-methyl Quinoline) على الترتيب .

٢-٣-٢-انزيمات نقل مجاميع الميثيل لذرة الكبريت(S-Methylation):

تقوم هذه المجموعه من الانزيمات بنقل مجموعة ميثيل الى جزيئات السموم المحتويه على ذرة كبريت مثل مركب الميركابتو ميثيل والميركابتو ايثيل والميركابتو أسيتك والداى ميركابرول والثيو يوراسيل

$$H\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}CH_2OH \xrightarrow[ATP\ +S\text{-}AM]{S\text{-}Methyl\ Transferase} CH_3\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}CH_2OH$$

ميركابتو إيثانول — ميثيل ميركابتو إيثانول Mercapto ethanol

$$(C_2H_5)_2\text{-}N\text{-}C(S)SH \xrightarrow[ATP\ +S\text{-}AM]{S\text{-}Methyl\ Transferase} (C_2H_5)_2\text{-}N\text{-}C(S)SCH_3$$

داى إيثيل داى ثيو كرباميت — داى إيثيل داى ثيو ميثيل كرباميت

Di ethyl di thio carbamate — Di ethyl di thio methyl carbamate

٢-٣-٣-أنزيمات نقل مجاميع الميثيل لذرة الأكسيجين (O-methylation):

حيث تقوم هذه المجموعه من الأنزيمات (بأنسجة الكبد والكلى والدم والجلد والجهاز العصبى) بنقل مجموعة ميثيل من ذرة أكسيجين فى جزيئ حيوى بالجسم الى جزيئ مركب غريب (مركب سام) وذلك بغرض التخلص منه و طرحه خارج الجسم ويتم ذلك فى وجود أيونات الماغنسيوم ومركب ٥-أدينوسيل يوراسيل حيث يتحول مركب الكاتيكول الى كاتيكول أمين ويتحول المركب ٣،٤-داى هيدروكسى بنزويك الى حمض ٣ميثوكسى هيدروكسى بنزويك و يلامس تحول كل من المركبين السابقين انزيم كاتيكول -كب- ميثيل ترانسفيريز (Catechol-S-Methyl Transferase) .

أما أنزيم فينيل كب ميثيل ترانسفيريز (Phenol-S-Methyl Transferase) فيلامس تحول مركب هيدروكسى أسيتانيليد الى مركب بارا- ميثوكسى أسيتانيليد (P-methoxy acetanilide) فى حين ان انزيم هيدروكسى اندول -كب- ميثيل ترانسفيريز (Hydroxy Indole-S-Methyl Transferase) فيحول المركب ن- أسيتيل سيراتون .

٢-٣-٤-انزيمات نقل مجموعـــة الميثيــل للعنــاصر الحيويــه (Elements Biomethylation):

تحدث نقل مجموعة الميثيل (الميثله:Methylation) الحيويه للعنــاصر فــى البيئه ولعمليه حدوثها دور هام فى ميكانيكية النقل الحيوى حيث يمكــن ميثلــة أنواع مختلفه من العناصر الثقيلة كالحديد والزئبق والرصاص والقصديروز و الباليديوم والثاليوم و الذهب و الخارصين و السيلينيوم و الكبريت .

ويرافق انزيمات هذه العمليه فيتامين ب-١٢ وكب- أدينوسيل ميثيونيــن ، فخلالها يتحول الزئبق الغير عضوى الى زئبق عضوى (مونو ميثيل الزئبــق) ثم الى داى ميثيل الزئبق فيسهل التخلص منه .

٢-٤-الأنزيمات الناقله للجلوتاثيون (Glutathion-S-Transferase):

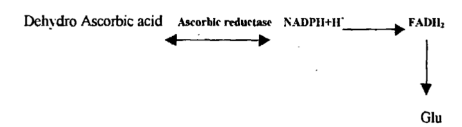
وهى مجموعه من الأنزيمات تلامس الخطوه الأوليه فى تكوين مركب ن- أسيتيل سيستيئين (ميركابتيوريك : Mercaptouric acid : N-Acetyl Systeine) الــى مجموعه متنوعه من المركبات الغريبه خاصة جزيئات الســموم و الملوثــات البيئية حيث أن تكون مشتقات حمض الميركابتويوريك تعد تفــاعل ثــانوى (تفاعلات التمثيل من النوع الثانى) وتكــون مرتبطــه فــى صــورة أســيتيل سيستيئين (Acetyl Systeine) وتزال من الجســم بــالأخراج الصفــراوى (Bile excretion).

ويلامس انزيم جلوتاثيون -كب-ترانسفيريز تفــاعل الجلوتــاثيون مــع المركبات المحتويه على ذرة كربون اليكتروفيليــه مكونــا رابطــة ثيوايثــير (Thioether) بين ذرة الكربون ومجموعة السلفهيدريل بــالجلوتاثيون ، وهنــاك عدة صفات عامه للمركبات التى تعمل كمواد اساسيه للأنزيم فهى يجــب وان تكون هيدروفوبيه بعض الشيئ ويجب وان يتفاعل لاانزيميا مــع الجلوتــاثيون عند معدلات قياسيه وقد يرتبط الجلوتاثيون مع جزيئ جلوتــاثيون آخــر عــن طريق حمض السيستئين مكونا ثنائى الجلوتاثيون به سيستين

$$2\ GLU\text{-}SH \underset{-2H^+}{\overset{+2H^+}{\longleftrightarrow}} GLU\text{-}S\text{-}S\text{-}GLU$$

كما يعمل الجلوتاثيون كأنزيم معاون فى دورة الجليكوكسالات كما يعمل مع انزيم اسكوربيك اكسيديز أو مع السيتوكروم أكسيديز حيث يقوم بفسيولوجيه هامه وهى المحافظه على هذه الانزيمات فى صورتها المختزله .

كذلك يعمل حمض الاسكوربيك كناقل للهيدروجين (بأستبقال أو أعطاء ذرتى هيدروجين) فى تفاعلات الاكسدة و الاختزال فيتأكسد حمض الاسكوربيك بفقد ذرة هيدروجين بأنزيم السيتوكروم أكسيديز أو بأنزيم أسكوربيك أكسيديز كما يمكنه أستقبال ذرتى هيدروجين ($NADPH+H^+$) فى وجود انزيم أسكوربيك المختزل فيحوله لصورته المختزله حيث أتجاة السهم يشير الى أنتقال الهيدروجين :



٢-٤-١-أنزيمات الجلوتاثيون-كب-الكيل ترانسفيريز (Glutathion –S-Alkyl Transferase) :

حيث تلامس عملية نقل مجموعة ألكيل كما تمثلها المعادله التاليه :

$$CH_3I \xrightarrow[GSH \quad HI]{\text{Glutathion –S- Alkyl Transferase}} CH_3\text{-S-GLU}$$

٢-٤-٢-أنزيمات الجلوتاثيون-كب-الكين ترانسفيريز (Glutathion –S-Alkene Transferase) :

$$(CH_3O)_2P(S)S\text{-}CH(CH_2\text{-}CO\text{-}OC_2H_5)\text{-}CO\text{-}OC_2H_5 \xrightarrow{\text{Glutathion –S- Alkene Transferase}}$$

(M alathion) مالاثيون

$$(CH_3O)_2P(S)SG \; + \; H\text{-}S\text{-}CH(CH_2\text{-}CO\text{-}OC_2H_5)\text{-}CO\text{-}OC_2H_5$$

R-O-CO-CH=CH-COOR $\xrightarrow{\text{Glutathion -S- Alkene Transferase}}$

R-O-CO-CH(SG)_CH2-COOR

٢-٤-٣-أنزيمات الجلوتاثيون-كب-آريل ترانســـفيريز(Glutathion -S-Aryl Transferase) :

$Cl-C_6H_4-NO_2$ $\xrightarrow{\text{Glutathion -S- Aryl Transferase}}$ $G-S-C_6H_4-NO_2$

GSH → HCl

٢-٤-٤-أنزيمات الجلوتاثيون-كب-آرالكيـــل ترانســفيريز(Glutathion -S- Aralkyl Transferase) :

$C_6H_5-CH_2Cl$ $\xrightarrow{\text{Glutathion -S- Aralkyl Transferase}}$ C_6H_5-CH2-S-G

GSH → HCl

٢-٤-٥-أنزيمات الجلوتاثيون-كب-آيبوكســيد ترانســفيريز(Glutathion -S- Epoxide Transferase) :

حيث ترتبط مجموعة الثيول بـــالأنزيم المعـــاون (جلوتـــاثيون) مـــع أكسيجين الأيبوكسيد ويتكون مركب يتسنى للخليه طرحه من الجسم حيــث ان بقاؤه يؤدى لموت خلايا الكبد .

$C_6H_5-CH-CH_2$ (O epoxide) $\xrightarrow{\text{Glutathion -S- Aralkyl Transferase}}$ $C_6H_5-CHOH-CH_2-SG$

٢-٥-أنزيمات الأستله (N-Acetyl Transferase):

وتلامس هذه المجموعه من الأنزيمات عملية الأستله (Acetylation) بوجه عام للسموم البيئية والملوثات والمحتويه على مجموعات أمينات أوليـــه آروماتيـــه وكذلك مركبات الهيدرازينات و السلفوناميدات وبعض الأمينـــات الأليفاتيـــه و التى تؤدى الى مركبات أقل فى معدل ذوبانها فى الماء وزيـــاده فـــى درجـــة السميه (السلفوناميدات المستخدمه كعلاج) .

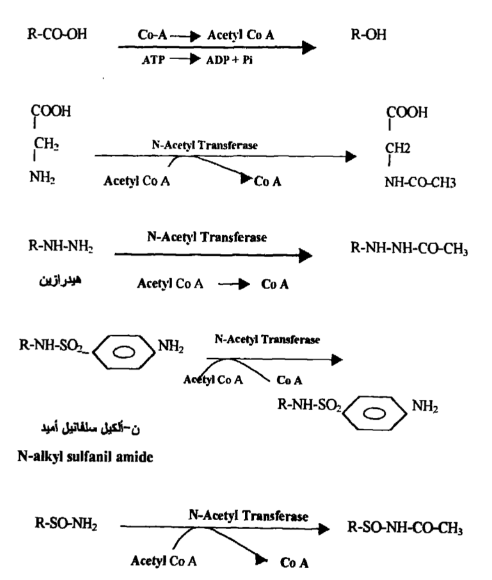
وتتمركز هذه المجموعه من الأنزيمات فى الجزء الذائـــب مـــن الخليـــه (كالسيتوبلازم) فى أنسجه عديده من الجسم حيث يظهر وجـــود العديـــد مـــن صور هذه الأنزيمات بالأنسجه الحيوانيه .

ويرافق هذه المجموعه من الأنزيمـــات المرافـــق الأنزيمـــى : أســـيتيل كوأنزيم أ (Acetyl Coenzyme A) والذى يقوم بنقـــل مجموعـــه أســـيتيل الـــى المركبات التى يلامسها حيث تقوم بنقلها من مواد داخلية المنشـــأ (Endogenic) تنتج داخل الخليه وليست من مركبات داخله للجسم .

ورغم أن انزيم ن-أسيتيل ترانسفيريز الملامس لعمليات الأستله يؤدى لتـــأثير مختلف على زيادة سمية الأمينات الا ان هذا التفاعل مـــازال ينـــدرج تحـــت التفاعلات الثانويه (تفاعلات التمثيل من الدرجه الثانيه : Metabolism phase II)

٢-٥-١-انزيمات أســـتلة الاحمـــاض الأمينيـــه (Amino Acids Acetylation Enzymes):

حيث تتم هذه النزيمات عملية الاســـتله عـــن طريـــق تنشـــيط أحمـــاض كربوكسيليه غريبة عن الجسم كجزيئات السموم البيئيـــة والمبيـــدات خاصـــة مبيدات الحشائش (Herbicides) لأنتاج جزيئـــات أدينوســـين تـــراى فوســـفات ويرافقها فى عملها المرافق الأنزيمى كوانزيم أ فيعطى مجموعة الأسيتيل الـــى مجموعة ألفا-امين بالأحماض الأمينيه فتتحول الى ببتيد مرتبط كمـــا بالأمثلـــه التاليه :



٢-٥-٢-أنزيمات آزالة الأستله (Deacetylation Enzymes):

وتقوم هذه المجموعه من الأنزيمات بأزالة مجموعة الأســـيتيل (أســتله Deacetylation:) من جزيئات السموم الأمينيه بالجسم . وتتمركز هذه المجموعــه من الانزيمات فى أنسجة الكبد والكلى .

وتعتمد الدرجه التى يمكن بها لنوع حيوانى معين ان يخرج أمينات غريبه عن الجسم مثل أقترانات الأسيتيل والتى تعتمد على المعدلات النسبيه للأســـتله وازالة الأستله لهذه المركبات .

ويظهر ان الأنسان عنده نقص فى مثل هذه الانزيمات التى تقوم بأزالـــة الأستله لجزيئات السموم الغريبه بالجسم .

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-OCH}_3 \xrightarrow{\text{Deacetylase}} \text{C}_6\text{H}_5\text{-NH}_2$$

أسيتانيليد (A cetanilide) أنيلين

٢-٦- انزيمات أقتران الفوسفات (Phosphate Conjugation) :

يكون أرتباط الفوسفات مع جزيئات الســموم و الملوثــات البيئيــة عــادة بالمصادفه ويبدو ان الحشرات واحده من ضمن مجموعه كبيره من الحيوانــات التى يمكنها ان تستفيد من هذه الميكانيكيه كتفاعل من الدرجـــه الثانيـــه حيــث أمكن أستخلاص و تنقية انزيم فوسفو ترانســـفيريز (Phosphotransferase) مــن معى الصراصير ويتطلب عمله جزيئات أدينوسين تراى فوســـفات و أيونـــات الماغنسيوم لأتمام عملية الفسفره لمركـــب ١- نـــافثول أو مركــب بـــارا- نيتروفينول :

$$O_2N\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH} \xrightarrow[\text{ATP} \rightarrow \text{ADP+Pi}]{\text{Phosphtransferase}} O_2N\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OPO}_3$$

بارا-نيترو فينول بارا-نيترو فينيل فوسفات

٢-٧-أنزيمات أقتران الثيوسلفات (Thiosulphate conjugation):

تقوم هذه المجموعه من الانزيمات بربط مجموعة الثيوســـلفات (Thiosulphate) بجزيئات السموم أو الملوثات السيانيديه (CN_) الداخله الى الجسم وتحويلها الى ثيوسيانات (Thiocyanate) .

$$\text{R-CN} + Na_2S_2O_3^{=} \longrightarrow \text{S-CN} + SO_3^{=}$$

٢-٨-أقتران الاسيتات (Acetate Conjugation Enzymes) :

حيث تقوم هذه المجموعه من الأنزيمات خاصة المحتويه على مجموعة سلفهيدريل (SH) وبمساعدة الأنزيمات المعاونه الناقلـه لمجموعـة الأسـيتيل بدور حيوى فى تمثيل الدهون و الكربوهيدرات .

فتلامس المركبات المحتويه على مجموعات الخلات أو الاسـيل وتتحـد معها وتكون أسترات كبريتيه غنيه بالطاقه ثم تتقلـها الـى مركبـات أخـرى وترتبطها معها أثناء عمليات التخليق الحيوى بالجسم حيث تكتسب ذرة الكربـون المجاوره لذرة الكبريت شحنه موجبه جزئيا وتكتسـب ذرة الكربـون التاليـه شحنه سالبه جزئيا ومن هنا تتـوزع المـواد التـى ترتبـط بـها (المـواد النيوكليوفيليه المحبه للبروتينات نتيجة الشحنه السالبه التى تحملها) بالشـحنه الموجبه على ذرة كربون الامينات و الأمونيا وينفصل المرافق الأنزيمـى (Co-enzyme: SA) أو ترتبط بالمواد الاليكتروفيليه المحبه للألكترونات (لأن شـحنتها موجبه) بذرة الكربون السالبه مثل أول أكسيد الكربـون والأسـيل و الألكيـل وينفصل كوانزيم (أ) :

$$O_2N\text{-}C_6H_2(CH_3)(OH)(NH_2) \xrightarrow[\text{Acetyl Co (A)} \;\to\; \text{Co A}]{\text{Acetate Conj Enz.}} O_2N\text{-}C_6H_3(OH)(NH\text{-}CO\text{-}CH_3)$$

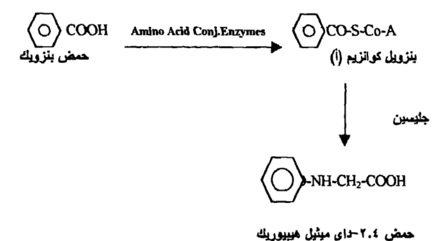
٢-٩-أنزيمات أقتران الأحماض الأمينيه(Amino Acid Conj.Enzymes):

حيث يقوم المرافق الانزيمى (أ) بتنشيط الاحماض الأليفاتيه والعطريه فـى تكوين مشتقات مع المرافق الأنزيمى (أ) والحمض ،مما يجعـل ذرة كربـون مجموعة الكربوكسيل أكثر حساسيه فيسهل مهاجمتها بذرة النيـتروجين (فـى مجموعة الأمين) بحمض الجليسين أو الجلوتامين مما يؤدى للأرتبـاط مـع الجليسين أو الجلوتامين

٢-٩-١-أقتران حمض الجليسين وتكوين حمض الهيبوريك :

تدخل جزيئات السموم البيئية الموجوده بصورة أحماض كربوكسيليه أليفاتيـه أو آروماتيه أو آريل اسيتك أو أكريليك فى تفاعلات الاقتران مــع مجموعــة ألفا-أمينو والمستبدله فى الوضع بيتا مع حمض الجليسين بتفــاعل مجموعــة الكربوكسيل وهو ما يحدث مع مبيد الديمثرين و حمض البــنزويك . وتنتشــر هذه العمليه فى الانسان و القرودبينما يكون الأرتباط مع الأورنيثين (Ornithine) فى حالة الطيور .

ويعد تفاعل تكوين الأحماض الأمينيه المرتبطه تفاعل هام وكمــى . مــع الأخذ فى الأعتبار أنه يوجد تنافس بين هذه الأنزيمات و أنزيمات جليكورونيـل ترانسفيريز فيما يختص وتمثيل الأحماض الآروماتيه حيث تتوقف ســيادة اى منهما على نوع الماده وتركيبها الكيميائى وأيضا على الكائن الحى .



٢-٩-٢-أقتران السيستيئين وتكوين الميركابتيوريك :

حيث يرتبط حمض السيستئين مع جزيئات السموم من خلال تفاعل أضافــة متبقى حمض (L.Acetyl Cystyl) للحلقه الآروماتيه (ويحصل عليه فى كثير مــن الحالات من تفاعل أولى مع الجلوتاثيون بالتحلل المائى أو بادخــال مجموعــة أسيتيل) .

ومثال ذلك تحول مركب سادس كلوريد البنزين الى ٢,٤-داى كلـــورو ميركابتويوريك وكذلك تحول مركب بارا-نيترو كلورو بنزين الى بارا-نيــترو ميركابتويوريك .

٢-٩-٣- أقتران الهستدين و الليسين و الجلوتامين :

يتم مثل هذا الأقتران أثناء تدخين الحبوب فى صوامع تخزين الحبـــوب وهنايقوم حمض الهستدين بنزع مجموعة الميثيل من المركب السام والمســتخدم كمبيد حشرى : بروميد المثيل .

٢-١٠-أقتران الأميد (Amide Conjugation) :

تقوم بعض الكائنات الحيـــه كالحشــرات مثــلا بتفــاعلات الأقــتران بالجلوكوز وليس بالجليكورونيك (كما بالثدييات) وهنا تســـتخدم مــادة DP-glucose كعامل مساعد .

وقد تستخدم بعض الأنسجه الأكسجسن من خلال التفاعلات الأنزيميــه و اللاانزيميه لإنتاج شق فوق أكسيدى (Super oxide) ذو نشاط عالى والــذى قــد يؤدى لأضرار خطيره بالخليه المنتجه له فى حالة عدم تمثيله ســـريعا وهنــا تستخدم انزيمات لهدمه (Super Oxide Dimutase) . حيث يقوم الانزيــم بتحويــل جزيئين من الشق فوق الأكسيدى الى فوق أكسيد الهيدروجين الأقـــل خطــرا علاوه على الأكسيجين .

كذلك توجد انزيمات فى بعض الحيوانات والنباتات تمثـــل فــوق أكســيد الهيدروجين الى ماء وأكسيجين كاانزيمات البيروكسيديز و الكاتاليز .

ومن الأهميه بمكان فى هذا الصدد التنويه بان كل التفاعلات السابقه يمكـــن وان تحدث كلها أو معظمها فى نفس الوقت على جزيئ ســـام بـــهدف آزالـــة سميته والتخلص منه .

الباب التاسع

السمية الحادة و الشبه مزمنة و المزمنة للملوثات البيئية و السموم

١-معلومات تقديميه (Introductory Information) :

حيث لابد من توافر معلومات و متطلبات (Prerequisites) عن المـــادة الكيميائية المختبرة كجزيئات السموم والملوثات البيئية الصلبة أو الســـائلة مع التعريف الكيميائي لها (Chemical Identification) والذي يشير الى احتمال نشاط بيولوجى أو تكسيكولوجى لها ، كما أنه في نفس الوقت يســـتخدم فـــي تحليلها والمبنى على العلاقة بين التركيب الكيميائي و نشاطها.

كذلك معرفة صفاتها الطبيعية مثل نقطتي الانصهار والغليان (Melting Boiling Point) وصفات الذوبان (Solubility Character) حيث إنها غالبا ما تعـــامل مع البيئة الغذائية أو مياه الشرب وكذلك أس تركيز أيون الـــهيدروجين (pH) ، كذلك الصفات الطبيعية والكيميائية لها والتي تمد بمعلومات أولية عن طريقـــة الاختبار (والتي من الأفضل إتباعها) كذلك تفيد في ظروف التخزين و نســـبة النقاوة ودرجة الثبات الكيميائي عند إضافتها للغذاء أو لميـــاه الشـــرب كذلـــك تفاعلات التحليل المختلفة و الممكن حدوثها في هذين الوسطين (الغذاء والميـــاه) وقابليتها لتكوين معقدات معهما من غيره .

٢- الغرض والمجال والمعاملة ومحددات الاختبـار(Purpose, Scope, Exp., & Test limits):

٢-١-لقياس وتقييم الخصائص السامة لملوث بيئي أو مادة سامه مختبرة مـــن حيث تأثيرها المعدي (Stomach effect) عن طريق التعاطي بـــالفم (Oral administration) لتقدير سميتها الحادة بـــالفم (Oral acute toxicity) وهـــي الخطوة الأولية و التي تخدم كأساس لتقيم الكيماويات وعمل الملصقـات كما أنها الخطوة الأولى لتعين نظام رجيم التجويع (Dosage regimen) و الممكن استخدامه عند دراسة السمية المتكررة أو السمية الشبه مزمنـــة و السمية المزمنة و التي تمد بمعلومات عن أخطار الصحة العامـــة و المحتمل حدوثها نتيجة التعرض المتكرر للمادة المختبرة كذلـــك تمـــد بمعلومات عن العضو (أو الأعضاء) المستهدفة من جراء تأثير هـــذه المادة كما تمد بمقياس عن مستوى التعريض الغير مؤثر والذي يمكـــن استخدامه في اختيار مستويات الجرعة بالنسبة للتعرض البشرى.

٢-٢-طريقة الاختبار(Principle of Test Method):

٢-٢-١- **ففي دراسة السمية الحادة بالفم** : يتم تعريض مجموعات من الحيوانات المختبرة لجرعة واحدة ومتدرجة كل منها تعطى لأفراد كل مجموعة من مجموعات الحيوانات المختبرة.

٢-٢-٢-**أما في دراسة السمية الشبه مزمنة بالفم** : يتم تعرض مجموعات من الحيوانات المختبرة لجرعة واحدة يوميا / ٩٠ يوم كل منها تعطى لأفراد كل مجموعة من مجموعات الحيوانات المختبرة.

٢-٢-٣-**بينما في دراسة السمية المزمنة بالفم** : يتم تعرض مجموعات من الحيوانات المختبرة لجرعة واحدة يوميا /سنة كل منها تعطى لأفراد كل مجموعة من مجموعات الحيوانات المختبرة .ويتم تدوين الملاحظات يوميا لتتبع أعراض السمية الناتجة عن التأثيرات العكسية و الغير عكسية وعدد الحيوانات المميتة عقب كل تعريض مباشرة .

٢-٢-٤-**ففي دراسة السمية الحادة بالفم** : يستمر الملاحظة اليومية ٢٤ ساعة عقب المعاملة بالفم و حتى ٢٤ يوم .

٢-٢-٥-**أما في دراسة السمية شبة المزمنة بالفم** : يستمر الملاحظة اليومية ولمدة ٩٠ يوم عقب المعاملة سواء كانت مع الغذاء أو مع مياه الشرب .

٢-٢-٦-**بينما في دراسة السمية المزمنة بالفم** : يستمر الملاحظة اليومية ولمدة سنة عقب المعاملة سواء كانت مع الغذاء أو مياه الشرب . كما يتم تشريح الحيوانات التي تموت أثناء الاختبار ، أو التي مازالت على قيد الحياة حتى نهاية التجربة وهنا تذبح وتشرح و تقارن مع الأفراد الغير معاملة (الكنترول).

٢-٣-وصف طريقة الاختبار(Description of the Test Procedure):

٢-٣-١-يتم اختيار نوع الحيوان المعامل Selection of Animal SP. حيث تستخدم أنواع كثيرة من الثدييات ولكن تفضل الفئران (Rats) من القوارض و من غير القوارض تفضل الكلاب (و أفضلها النوع beagle) سواء لتقييم السمية الحادة أو شبة المزمنة أو المزمنة.

٢-٣-٢- ويجب وأن تكون الحيوانات المختارة أصحاء متماثلة الحجم عن طريق تماثلها في الوزن تقريبا و الذي يواكب الاختبار حيث لا يسمح

وألا يزيد التفاوت في الوزن عن ± ٢٠% عن المتوسط العام (بـــالفئران من ٢٠٠-٣٠٠جم).

٢-٣-٣ــ أما من حيث عددها فيجب و أن يكون عددهـــا بكـل مجموعـة (معاملة) كافي للتقييم الواضح من حيث التأثيرات الناجمة عنها الأعـراض وعموما لا تقل كل معاملة عن ٢٠ فأر (١٠ ذكور ــ ١٠ إناث) أما فـي حالة الكلاب : فتكون المجموعة ثمانية (٤ ذكور ، ٤ إناث) حيث يجـب وان تدرس السمية بكل من الجنسين خاصة عند دراسة السمية المزمنة .

٢-٣-٤-يجب وان تكون الإناث المستخدمة بكر (Nuliporus) وغـير حاملـة (non. Pregnant) لذا تفضل الأعمار بين ٦ــ٨ أسابيع.

٢-٣-٥ــ يتم اختبار حيوانات كل مجموعة عشوائيا ثم تعلم المجـاميع تبعـا لعدد مستوى الجرعات علاوة على الكنترول المطلوب وذلك قبل خمسـة أيام من المعاملة .

٢-٣-٦-وقد تم عمل مجموعة أخرى ككنترول تابعة (Satellite group) بنفـس العدد ونسبة الجنس و تعامل فقط بأعلى مستوى للتجريع لملاحظة التـأثيرات العكسية وثباتها وكذلك التأثيرات المتأخرة حيث يستمر معاملتها لمـدة ١٤ــ١٨ يوم ثم توقف المعاملة وتستمر ملاحظتها يوميا حتى نهاية التجربة .

٢-٤-الإعاشة (Housing) و الغذاء (Feeding) :

٢-٤-١-حيث تعيش الحيوانات معزولة بصفة فردية أو فـي مجـاميع تبعـا للجنس تحت ظروف ثابتة من الحرارة (و التى تختلف تبعا للنـوع المختـبر) والرطوبة النسبية و الأضاءة (نظام اضاءة متعاقب ١٢ ساعة اضاءة يعقبـها ١٢ ساعة اظلام) .

٢-٤-٢- أما نظام التغذية فيتم على بيئات صناعية تقليدية تحتـوى علـى جميع الاحتياجات الغذائية للنوع المختبر خالية من الشوائب .

٢-٤-٣-أما بالنسبة لمياة الشرب فليس هناك تقيد على كميتها او الامداد بـها ويجب عمل تحليل روتينى و فحص دورى لها .

٢-٥-ظروف الاختبار و طريقة المعاملة(Test Conditions & Procedure)

٢-٥-١ــيجب وان تكون مستويات التجريع (Dose level) كافيـة مـن حيـث عددها و الذى لا يقل عن ثلاثة تركيزات متباعدة ومتدرجة بحيث تدخـل فـى نطاق التأثيرات السامة ليتسنى رسم منحنى الجرعة -الاستجابة .

٢-٥-٢- أما من حيث وقت التعريض للمادة المختبرة و المتناولة بالفم (Oral adminstration)

٢-٥-٢-١-**ففي حالة دراسة السمية الحادة بالفم:** يتم تعاطى جرعة منفردة فقط عن طريق الفم

٢-٥-٢-٢-**أما في حالة دراسة السمية شبه المزمنة بالفم :** يتم تعاطى جرعة يوميا /٥-٧ يوم / أسبوع / ٩٠ يوم سواء كانت مع الغذاء أو المياه.

٢-٥-٢-٣-**أما في حالة دراسة السمية المزمنة بالفم :** يتم تعاطى جرعة يوميا / ٥-٧ /يوم / أسبوع /سنة سواء أكانت مع الغذاء أو المياه.

٢-٥-٣-حيث يتم المعاملة بتعاطي الجرعة بالفم لكل حيوانات المعاملات المختلفة لنظام التجريع وبنفس الطريقة وخلال الفترة المحددة لذلك حيث تخلط مع المادة الغذائية (البيئة الغذائية) بالجرعة المقدرة (جزء في المليون) بحيث لا تزيد عن ٥% من وزن البيئة الغذائية أو تكون في صورة كبسولات (Capsules) أو تضاف لمياه الشرب، وفى حالة استخدام مذيب مساعد مثلا لإذابة المادة المختبرة كأداة (Vehicle) لتسهيل المعاملة فيجب اختبار تأثيراتها السامة المتداخلة إن وجدت وذلك بعمل معاملة بكمية هذا المذيب بمفردها وملاحظة تأثيره الشبه مزمن أو المزمن.

٢-٥-٤- تستمر فترة الملاحظة (Duration of Observation) والتي يجب وأن تكون كافية للتقييم الكامل وظهور أعراض السمية خاصة و إذا ما كان هناك ميل لتأخر هذه الأعراض أو تأخر الموت :

٢-٥-٤-١-**ففي حالة السمية الحادة بالفم :** تستغرق فترة الملاحظة من عقب تناول الجرعة وحتى ١٤ يوم .

٢-٥-٤-٢-**أما في حالة السمية شبه المزمنة بالفم :** تستغرق فترة الملاحظة من عقب تناول الجرعة وحتى ٩٠ يوم.

٢-٥-٤-٣-**بينما في حالة السمية المزمنة بالفم :** تستغرق فترة الملاحظة من عقب تناول الجرعة وحتى سنة.

٢-٦- الفحص (Examination) :

حيث يتم التسجيل الدورى المنتظم للملاحظات الفردية كما تحدث بالترتيب لكل حيوان بكل معاملة ، كما يتم تسجيل اى ملاحظات أخرى اضافية قد تكون مهمة ليتسنى تقليل الفقد فى عدد الحيوانات المدروسة .

٢-٦-١-الفحص السريرى :الكلينيكى (Clinical Examination) :

يجرى يوميا لتسجيل الملاحظات الخاصة و الأعراض ووقـــت المـــوت كمـــا تشرح الحيوانات الميتة او تجمد لحين تشريحها لفحصها مورفولوجيا وتســـجيل التغيرات المرضية والوزن وعزل الحيوانات المحتضرة لذبحـــها وتشـــريحها كذلك معدل استهلاك الطعام أسبوعيا والتأكد من ان نقص الحيوانات مصـــدرة الموت و ليس الافتراس او التحلل الذاتى أو الهرب .

٢-٦-٢-الفحص الباثولوجى(Pathological Exam.):

حيث تفحص أعراض السمية للحيوانات التى تم تشريحها وتســـجيل التغـــيرات المرضية و المورفولوجية والداخلية للأعضاء المستهدفة خاصة بعد ٢٤ ســـاعة من التعريض.

٢-٦-٣-فحص الدم (Haematological Exam.):

كتقدير الهيماتوكريت و الهيموجلوبين و عدد كرات الدم بانواعها و قياس جـــهد ووقت التجلط وعدد الصفائح .

٢-٦-٤-الفحص البيوكيميائى (Biochemical Exam.):

ويجرى على الحيوانات التى ما زالت على قيد الحياة فتقـــاس وظـــائف الكبـــد والكلى .

٢-٦-٥-الفحص النسيجى (Histological Exam.):

ويجرى على الأعضاء السابق فحصها باثولوجيا لملاحظة التغيرات النســـيجية المرضية من خلال قطاعات تصبغ بصبغات خاصة لبيان مناطق الضرر.

٣- البيانات وكتابة التقرير(Data & Reporting) :

٣-١- تقدير نشاط الأنزيمات الناقلة لمجموعـــة الأميـــن(Determination of Transaminases Activity) :

يجرى العديد من الأختبارات بهدف دراسة مستوى نشـــاط الكبـــد للقيـــام بوظائفه الحيوية المختلفة عقب تعرض الكائن الحى للسموم (بطريقة مباشـــرة أو غير مباشرة ولفترة طويلة: العمل المهني).

فالعديد من البروتينات الهامـــة حيويـا تخلــق بـــالكبد كالألبيومينـــات و الجلوبيولينات و الفيبرينوجين وهو ما يشير لأهمية حدوث إى اضطراب بـالكبد نتيجة تعرضه للسموم أو الملوثات البيئية مما يؤثر على وظائفه الحيوية (Liver Functions).

وتلامس الأنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين (Transaminase) ـــ بالعديد مـــن أماكن الجسم ـــ عملية نقل مجموعة الأمين (Amino-group) من حمض أمينـــي بالجسم إلى حمض كيتوني (Keto acid) ونشاطها فى ذلك يدل على مدى النشـاط الخلوى لأنسجة الكبد فى تكسيرها و أنهيار الســـموم (Active cell breakdown) .ولذلك فعند أختبار وظائف الكبد عقب التعرض للتســـمم أو لبعــض للســـموم البيئية و التى تسبب تنكرز بخلايا الكبد (Liver-Necrosis) أو تتدهن كبدى (Fatty Liver) أو احتباس بالصفراء (Cholestatis) أو تثبيط تخليق الـــبروتين (Protein Synlhesis) أو السرطان الكبدى وكلها تؤثر ولحد بعيد علـــى مســتوى النشـاط الأنزيمى للأنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين.

ومن أمثلة هذه الكيماويات رابع كلوريد الكربون ($C\,Cl_4$) والكلوروفـورم ($CHCl_3$) و الأيثيونين (Ethionine) والفسفور العضوى و النيــتروزأمين (Nitrose amine) و داى ميثيــل نيــتروزأمين (Dimethyl nitrose amine) و البـــيريليم و الهيدرانيات (Hydrazines) و داى الهيدرازنيات كلورواثيلين (Dichoro ethylenes).

٣-١-١- تقدير نشاط انزيم جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيز :

(Glutamic Pyruvic Transaminase : GPT) :

يعد هذا الانزيم من الانزيمات السائدة (Predominant) فى الكبـــد وذلـك لوجوده بتركيز عالى بالانسجة الكبدية ، و مادة تفاعلة الاساسية هـــى حمــض الأنين (L –Alamine :Ala) حيث يقوم بنقل مجموعة الامين منه الى حمض الفـــا - كيتوجلوتارات (α–Ketoglutarite) ويتكـــون بذلــك حمــض الجلوتــاميك (Glutamic acid) و البيروفات (Pyruvate) وتبنى اساس فكـــرة التقديـــر للنشـــاط الانزيمى على تفاعل البيروفات مع مركب ٤،٢ –داى نيــتروفينيل هيدرازيـــن (2,4- Dintropheyl Hydrazine) فى وسط قلوى معطيا مركب ازرق اللـون ثـابت تقاس شدته اللونية (طريقة Frankel's 1970)، وتتلخص خطواتها فيما يلى:

٣-١-١-فى انبوب جاف ونظيف يوضع ٠,٥ ملل من محلول مادة التفاعل الاساسية (ألانين و α - كيتوجلوتارات ٢ مللمول / لتر ذائب فى منظم فوسفاتى (7-4PH) وبتركيز ١٠٠ ملليمول/ لتر) ثم تحضن فـى حمام مـائى

على درجة ٣٧ ± ٥ °م لعدة دقائق ثم يضاف اليها ٠,١ سيرم أو بلازما ثم ٠,١ ملل ماء مقطر وترج بلطف و تحضن لمدة ٣٠ دقيقة.

٣-١-٢-يرفع الأنبوب من الحمام المائى ويضاف إليه ٠,٥ من محلول ٢,٤ داى نيتروفينيل هيدرازين (بتركيز ١ ملليمول / لتر فى محلول حمض الهيدروكلوريك بتركيز ١ ملليمول / لتر) وترج جيدا وتترك عشرة دقائق على درجة ٣٧ °م فى الحمام السابق ثم يضاف ٥ ملل هيدروكسيد الصوديوم ٠,٤ مول / لتر والمحضر بتركيز ٤ مول / لتر ويخفف قبل الاستعمال الى ٠,٤ مول / لتر بالماء المقطر) . وترج جيدا لتمام التجانس و الخلط

٣-١-٣- يتم قراءة الكثافة اللونية للون الناتج عقب أضافة هيدروكسيد الصوديم بدقيقتين على الأسبكتروفوتومتر على طول موجى ٥٤٦ نانوميتر (أو على الفوتوميتر مع فلتر اخضر ٥٠٠-٥٥٠ نانوميتر) مقارنة بأنبوب البلانك المحتوى على كل المحاليل السابقة عدا إضافة السيرم حيث يترجم الكثافة الضوئية لتركيز من المنحنى القياسى (بعمل مجموعة متدرجة التركيزات (Set) من المادة القياسية (البيروفات) ثم تقاس برسم المنحنى بين هذه التركيزات والكثافة اللونية الناتجة منها وتحسب قيمة الثابت K (بقسمة الكثافة الضوئية لكل تركيز + قيمة هذا التركيز) ومنها يتم استخراج قيمة الثابت العام K لها (وكلما ذادت قيمتها تدل على زيادة نشاط الأنزيم).

٣-٢-أنزيم جلوتاميك أكسالوأستيك ترانس أمينيز

:(Glutamic Oxaloacetic Transaminase : GOT):

يلامس أنزيم جلوتاميك أكسالوأستيك ترانس أمينز تفاعل نقل مجموعة الأمين من الحمض الأمينى أسبارتيك (L-aspartic acid : Asp) إلى حمض الفا- كيتونى (α – كيتوجلوتارات) فيتكون الحمض الأمينى جلوتاميك (Glutamic Acid : Glu) و أكسالوأسيتات (Oxalo acetate) وهو مركب غير ثابت سوعان ما يتكسر ويتحول الى البيروفات والتى تتفاعل بدورها مع مركب : ٢ ، ٤ -داى نيتروفينل هيدرات فى وسط قلوى (هيدروكسيد الصوديوم) وينتج مركب ملون تقاس درجته على طول موجى يتراوح بين ٥٠٠ — ٤٠٠ نانوميتر باستخدام فلتر اخضر أو على الأسبكتروفومتر و علي طول موجى قدرة ٥٤٦ نانوميتر .

٣-٣-تقدير نشاط أنزيم الفوسفاتيز القلوى و الحامضى
(Alkaline & Acid Phosphatase activity):

تلامس أنزيمات الفوسفاتيز تفاعل نــزع الفوســفات مــن المركبــات الأسترية الفوسفورية العضوية ولهذه الأنزيمات أهميتها الكبرى مــن الناحيــة التوكسيكولوجية عند التشخيص لحالة الكبد المعرض للسموم

٣-٣-١- الفوســفاتيز القلــوى: الفوسفومونواســتيز(Alkaline : I Phosphatase)

٣-٣-١-١- يقوم بنزع مجموعة الفوسفات فى وسط قلوى (pH تتراوح بيــن : ٨,٦ -١٠,١) وفى وجود أيونات الماغنسيوم المنشطة له بينمـــا يثبــط تأثيره حمض السيستئين و الجلوتاثيون و الجلوتاميك.

٣-٣-١-٢- ويوجد هذا الأنزيم بجميع أنسجة الجسم تقريبا خاصة مصل الـدم وخلايا الطبقة المخاطية بالأمعاء والكبد لذا فتركيزه ثابت تقريبا بالمصل.

٣-٣-١-٣- وتزداد قيمة نشاط الفوسفاتيز القلوى فى حالة أمـــراض الكبــد فيتضاعف ٥-١٠ مرة ضعف الحالة الطبيعية خاص في حالـــه مــرض اليرقان الأنسدادى (Jaundice) والالتهاب الكبدى و التدهن الكيــدي (كمــا يحدث مع التعرض للسموم خاصة) وتليــف المــرارة (Biliary Cirrhosis) والأورام (Carcinomotosis) وأقصى نشاط له فى حالــة مــرض الضمــور الصفراوى الحاد (Atrophia) كذلك فى تشخيص سرطان الكبد. كذلك يـزداد نشاطه فى حالة الأمراض العصبية وعند نشاط الغـــدة الدرقيــة (Hyper parathyroidism) . ويعد تقدير الأنزيمات الناقلة للأميــن مــع الفوســفاتيز القلوى أختبار لمدى أحتباس الصفراء (Cholestatic) بين المرارة والكبــد والسمية الكبدية (Hepatitic toxicity) .و تبنى فكرة التحليــل علــى أســاس التحليل المائى لاستر-داى صوديوم فينيل فوسفات إلى فوسفات صوديــوم وفينيل يتم تقديره كدلالة على مدى النشاط الأنزيمى وتتلخص خطواتـــها فيما يلى :

فى أنبوب جاف يؤخذ ٦ ملل من المحلــول المنظــم لمــادة التفــاعل الأساسية والمحضر بمزج حجمين متساويين من المحلولين : محلول فينيل فوسفات الصوديوم الثنائية ٠,٠١ مول (باذابة ١,٠٩ جم/٤٠٠ ملل مـــاء ثم يغلى ويبرد ويكمل إلى ٥٠٠ ملل ثم تضاف نقطتيــن كلورفــورم ثــم

يضاف إليه حجم مساوى من ب) محلول منظم كربونات الصوديوم ٠,١ مول (والمحضر باذابة ٣,١٨ جم من كربونات الصوديوم اللامائية و ١,٦٨ كربونات صوديوم حامضية فى كمية من الماء ويكمل الحجم إلى ٥٠٠ ملل بالماء المقطر ويعدل pH إلى ١١ ثم يوضع بحمام مائى / ٣٧ °م لبضع دقائق. يضاف إليه المصل ويفضل أن يكون الأنبوب بالحمام وتغلق الأنبوب بسدادة فلين وتترك بالحمام /١٥ دقيقة. يخرج الأنبوب ويضاف إليه ٢,٧ ملل كاشف الفينول (١٠٠ جم تنجستنات صوديوم تذاب فى ٧٠٠ ملل ماء ثم يضاف إليها ٢٥ جم موليبدات صوديوم ثم يضاف ٥٠ ملل حمض فوسفوريك ٨٥% و ١٠٠ ملل حمض هيدروخليك ويغلى ١٠ دقائق ثم يبرد ويضاف إليه ١٥٠ جم كبريتات ليثيوم و ٥٠ ملل ماء مقطر ويضع قطرات بروم ثم يغلى مرة أخرى /١٥ دقيقة لطرد البروم الزائد ثم يكمل الحجم إلى ١٠٠٠ ملل ويرشح ويخفف عند الأستخدام بنسبة ٢:١ بالماء ويرج جيدا).و يؤخذ من الأنبوب ٤ ملل من الطبقة الرائقة ويضاف إليها ١ ملل كربونات صوديوم ٢٠% (محفوظ بمكان بارد حتى لا يتبلور).

و يؤخذ أنبوب ثانى للمقارنة كما سبق بالضبط لكن لا يوضع فى الحمام المائى ويؤخذ أنبوب ثالث للمعايرة يوضع به ١ ملل كربونات صوديوم ٢٠% ،٤ ملل محلول فينول (والمجهز باذابة بللورات الفينول بحمض هيدركلوريك ٠,١ عيارى ويخفف قبل الأستخدام بنسبة ١ : ١٠ فتكون كل ١٠٠ ملل تحتوى على ١٠ مللج فينول) مع كاشف الفينول (والمجهز كما يلى حيث يحتوى ١٠٠ ملل على ١ / ٢ حجم فينول مضاف إليه ١٥ ملل من كاشف الفينول السابق (خطوة ويكمل الحجم إلى ٥٠ ملل. يوضع الأنابيب الثلاثة بحمام مائى / ٣٧ °م / ١٥ دقيقة ثم تخرج وتقاس الكثافة اللونية على طول موجى ٦٨٠ نانوميتر (فلتر أحمر).

كمية الفينول المتحررة / ١٠٠ ملل مصل / ١٥ دقيقة / ٣٧ °م

= (١٠٠ / ٠,٣) × (٩ / ٤) × ٠,٢ × الكثافة اللونية بأنبوب العينة
الكثافة اللونية بأنبوب العينة

= ١٥ × الكثافة اللونية بأنبوب العينة
الكثافة اللونية بأنبوب المعايرة

حيث أن كل ١ ملل فينول / ١٠٠ ملل مصل = وحدة فاعلية أنزيم
عدد وحدات الأنزيم / ١٠٠ ملل مصل =
١٥ × الكثافة اللونية للبلانك - ١٥ × الكثافة اللونية للعينة
الكثافة اللونية للعيارى الكثافة اللونية للعيارى

__*ملحوظة:*__

- لتحويل وحدات كينج وارمسترونج (King & Armstrong) لوحدات أنزيمية (IU) / لتر،تضرب النتيجة (K - A) × ١٠٠٠ / ٩٤ = IU / لتر.
- لتحويل وحدات كينج للميكرومول تضرب فى ١٠ لتحويلها للتر ثم تقسم على ١٥ ليصبح فى الدقيقة.
- لتحويل وحدات كينج للميكرومول : (KA) {٧,٥} ← IU/لتر

{١٥/١٠ × ٩٤/١٠٠٠}(KA)

وتبلغ قيمه نشاطة بالأطفال : ٢٠ - ٣٠ وحدة أنزيم / لتر.

وتبلغ قيمه نشاطة بالأنسان : ٣٢ - ٩٢ وحدة أنزيم / لتر (3– 13 KA)

٣-٣--٢-الفوسفاتيز الحامضى:الفوسفومونوأستيريز(Acid II,III.IV phosphatase (Gutman))

يقوم بنزع مجموعة الفوسفات فى وسط حامضى (pH يتراوح بين : ٤,٦ - ٥,٠) وينشط في الوسط الحامضى ويثبط تأثيره وجود أملاح حمض الطرطريك ولا يتأثر بوجود أيونات الماغنسيوم.

و يوجد بصفة أساسية فى الكبد ويفرز مع عصارة الصفراء وكرات الدم الحمراء (ويقل لذلك بالمصل).

وتبنى أساس فكرة التقدير على مقدرة الأنزيم فى التحليل المائى لاستر / داى صوديوم فينيل فوسفات إلى فوسفات صوديوم و فينول حيث يقدر الفينول كدلالة على نشاط الأنزيم ولكن بوسط حامض (وسط المنظم {pH : ٤,٩}) حيث يؤخذ ٦ ملل من محلول المنظم للمادة الأساسية للتفاعل بأذابة ٢١ جم من حمض الستريك فى كمية من الماء ثم يضاف إليها ١٨٨ ملل هيدروكسيد صوديوم ١ عيارى ثم يكمل الحجم إلى ٥٠٠ ملل ثم تضبط الحموضة بحيث تصبح ٤,٩ ويجهز المحلول (ب) : بإذابة ٢٩,٤١ سترات صوديوم فى كمية من حمض الهيدركلوريك ٠,٢ عيارى ويكمل الحجم إلى ٥٠٠ ملل ثم يخرج المحلولين لحين الإستخدام حيث يمزج حجمين متساويين يؤخذ منها ٦ ملل السابقة) ويضاف إليها ٠,٣ ملل مصل دم وتوضع بحمام مائى ٣٧ °م / ساعة ويكمل كما سبق.

كمية الفينول المتحررة / ١٠٠ ملل مصل / ساعة /٣٧ °م=

(٠,٣/١٠٠)× (٤/٩)× ٠,٠٢× الكثافة اللونية بأنبوب العينة
ـــــــــــــــــــــــــــــ
الكثافة اللونية بأنبوب المعايرة

= ١٥ × الكثافة اللونية لأنبوب العينة
ـــــــــــــــــــــــــــــ
الكثافة اللونية لأنبوب المعايرة

كل ١ مللج فينول / ١٠٠ ملل مصل = وحدة فاعلية أنزيم فوسفاتيز حامضى

عدد وحدات الأنزيم فى ١٠٠ ملل مصل / ساعة =٦٠×الكثافة اللونية أنبوب العينة
ـــــــــــــــــــــــــــــ
الكثافة اللونيةنبوب لمعايرة

ملحوظة:

- لتحويل القراءة لقيم وحدات 2U / لتر تضرب النتيجة فى ١,٧٧=
  قيمة × [(٩٤/١٠٠٠) × (٦٠/١٠)] = قيمة × [١,٧٧]
- وتبلغ قيمة نشاطه بالإنسان العادي ١:-٥ وحدة ولكن ترتفع عند التهاب وسرطان البروستاتا (السموم المؤثرة على الجهاز التناسلي).

٣-٣-٣- تقدير نشاط اللاكتـــات ديـــهيدروجينيز(Determination of Lactate Dehydrogenase :LDH)

ويلامس هذا الأنزيم أكسدة حمض اللاكتيـــك (Lactic acid) وتحويلـــه لحمض البيروفيك (Pyruvic acid) في وجود المرافق الأنزيمى (+NAD) . وينتشر هذا الأنزيم بانسجة أعضاء الجسم المختلفة كالكلى والتليف والعضلات الهيكلية والبنكرياس والطحال والكبد والرئتين ومصل الدم وكرات الدم الحمراء ، وعند تسمم الكبد(Hepatitis) أثناء اليرقان أو تسمم الكلى والبنكرياس يزداد نشـــاطه كثيرا عن ١٥٠-٥٠٠ وحدة

حيث يتفاعل حمض البيروفيك مع ٤،٢-داى نيتروفينل هيدرازين فيتكـون مركب معقد ملون تقاس شدة كثافة اللونية على طول موجـــى ٤٤٠ نـــانوميتر وتتلخص خطوات التقدير باخذ انبوب جاف به ١ ملـــل مـــن مـــادة التفـــاعل الأساسية (باذابة ٧,٥٠٥ جم جلسين ، ٥,٨٥ كلوريد صوديوم في ماء مقطـو حتى لتر ثم يؤخذ من المحلول ١٢٥ ملل يضاف إليها ٧٥ ملل من هيدروكسـيد الصوديوم ٠,١ ع إلى ٥ ملل لاكتات صوديوم ٤ جـــم / لـــتر) ثـــم يضـــاف للانبوب ٠,٠٢ ملل مصل دم كذلك بالانبوب العيارى اما البلانك فيؤخـــذ ٠,٢ ملل ماء مقطر و توضع الانابيب بحمام مائى/٣٧ ° م ثم يضـــاف للانبوبيـــن الاولين ٠,٢ ملل NAD (وجهز باذابة ١٠ مللج فى ٢ ملل ماء فقط ثم يحفـــظ على -٤°م) وترج الانبوب جدا ويوضع بالحمام /١٥ دقيقة ثم يضاف للثلاثـــة ١ملل من داى نيـــتروفينيل هيدرازيـــن (٢٠٠ مللـــج فـــى محلـــول حمـــض الهيدركلوريك ١ عيارى ثم تكمل للتر) ثم ترج الأنابيب وتعـــاد للحمـــام مـــرة أخرى/١٥دقيقة ثم تخرج من الحمام ويضاف لكل منها ١٠ ملل هيدروكســـيد صوديوم ٠,٤ عيارى وترج وتقرأ الكثافة اللونية على ٤٤٠ نانوميتر و تـــترجم من منحنى قياسى للبيروفات (١١ مللج بيروفات فى ١٠٠ مادة تفـــاعل) ١٢٥ ملل منظم الجليسن ،٧٥ ملل هيدروكسيد صوديوم ٠,١ ع و٥ ملـــل لاكتـــات صوديوم) أما محلول NADH2 ١ ميكرومول فيجـــهز بإذابـــة ٠,٠٠٠٧١ جـــم (وزن الجزيئى ٧٤٠) فى لتر محلول مادة تفاعل الأنزيم بحيث يصبح التركـيز النهائى ١ ميكرومول /١ ملل .

٣-٣-٤- تقدير محتوى البيلروبين الكلى والمباشر(المرتبط)

(Determination of total and direct Bilirubin):

يتم تخليق العصارة الصفراء بالكبد ثم تتجمع بالحويصلة الصفراوية ومنها تنتقل للأمعاء الدقيقة خلال القناة الصفراوية - وتبلغ الكمية المخلقة /يوم ٥٠٠-٧٠٠ ملل نسبة الماء فيها ٩٠%.

وتنقسم العصارة الصفراوية إلى صفراء الكبد وصفراء الحويصلة المرارية وذلك لأختلاف نسبة المركبات بكل منها.

وتتكون الصفراء بوجه عام من الماء والبروتين والأحماض الصفراوية (حمض الكوليك (Cholic acid) والليثوكوليك (Lethocholic) الديهيدركسيكوليك (Dehydroxy Cholic) والجليسن (Glycine) والتايورين (Taurine) والأملاح الصفراوية (الصبغات وأهمها مجموعة الهيموجلوبين والبيلفردين (Biliverdine) والبيلروين (Bilirubin) والأحماض الدهنية والكوليسترول ومواد عضوية وغير عضوية (PO_4, CL) والأنزيمات.

ويخلق بالكبد أساسا والطحال حيث تنتقل الكمية المخلقة بالطحال للكبد عن طريق الدم وتسمى بالبيلروبين الحر (الغير مباشر : Free (Indirect) bilirubin) أو ترتبط بحمض الجليكورونيك وتخزن بالصفراء وتسمى بالبيلروين المرتبط (المباشر Conjugated or direct Bilirubin) وتنتقل للأمعاء فى العصارة الصفراوية فتتحول بجراثيم الأمعاء إلى مولد اليوروبلين (اليوروبلينوجين Uroblinogen) تطرح معظمها بالبراز مع الفضلات والباقى يطرح بالدم فالبول.

وتبنى فكرة تقديرها على ازدواج البيلروبين مع حمض السلفانيليك ثنائى الآزيد (Di azotized Sulfanilic) فى وجود الكافيين (Caffeine) ليعطى صبغة الآزو (Azo dye) عند تقدير البيلروين الكلى أو المباشر يستخدم محلول ملحى صبغى بدلا من الكافيين.

٣-٣-٤-١-تقدير البيلروبين الكلى (Determination of Total Bilirubin) :

بأنبوب جاف يوضع ٠,٢ ملل محلول حمض السلفانيك (٣١ملليمول / لتر) و٠,٢ ملل محلول حمض الهيدروكلوريك ٠,٢ ع. ثم يضاف نقطة محلول نيتريت الصوديوم (Sod. nitrite) بتركيز ٢٨ ملليمول ثم يضاف ١ ملل من محلول الكافيين (٢٨ ملليمول / لتر) وبنزوات الصوديوم (٠,٥٥ مول. /

لتر)، ثم ٠,٢ ملل سيرم أو بلازما ويحضن ٢٠-٢٥ °م /١٠دقائق ثم ترفع من الحمام ويضاف إليها ١ ملل طرطرات صوديوم وبوتاسيوم (٠,٩٩ مول /لتر) وأيدروكسيد الصوديوم ٠,٢ ع ثم تحضر مرة أخرى /٥دقائق ثم ترفع وتقرأ كثافتها الضوئية على طول موجي ٥٧٨ ثم تطرح منها قيمة عينة البلانك (المجهزة كما سبق عدا إضافة نقطة نتريت الصوديوم).

محتوى البيلروبين الكلى (TBC) مللج /لتر = امتصاص العينة × ١٠,٨

٣-٣-٤-٢-تقدير البيلروبين المباشر (Determination of Direct bilirubin) :

في أنبوب جاف يوضع ٠,٢ ملل من محلول حمض السلفانيك (٣١ ملليمول /ل) وحمض الهيدروكلوريك ٠,٢ ع ثم تضاف نقطة من محلول نيتريت الصوديوم (٢٨ ملليمول / ل) ثم ١ ملل كافيين (٠,٢٨ مول/لتر)، وبنزوات الصوديوم ٠,٥٥ مول/لتر ثم يضاف لمحتوى الانبوب ٢,٠ ملل كلوريد صوديوم ٠,٩ % ثم ٠,٢ ملل سيرم (او بلازما) ثم تحضن في حمام مائى ٢٠ ـ٢٥ °م/٥ دقائق. ترفع الانبوب ويقرأ الامتصاص على طول موجي ٥٤٦ نانوميتر.

محتوى البيلروبين المباشر (DB.C مللج/لتر) = الامتصاص × ١٤,٤

ويلاحظ بالعينات المركزة ان يتم التجفيف بكلوريد الصوديوم ٠,٩ % يضرب التركيز في معامل التخصص .

٣-٣-٥- تقدير محتوى اليوريا في الدم (Determination Blood Urea Content) :

يتم تقدير اليوريا الناتجة من عمليات تمثيل البروتينات في انسجة الجسم بملامستها بانزيم اليوريينز فتتحول لكربونات امونيوم تقدر بكاشف نسلر وتعطى لون برتقالى محمر تتناسب شدته مع تركيز كمية الامونيا (اليوريا في الدم) وبالتالى فاعلية (نشاط) الأنزيم وتتلخص خطوات تقديرها في :

بأنبوب جاف يؤخذ ٠,٥ ملل دم مضاف إليه مانع للتجلـــط (أو ٠,٥ ملل مصل) ثم تضاف قطرتين من معلق أنزيم Urease وتـــرج جيــدا أو تترك ١٥ دقيقة بجو المعمل.

يضاف ٠,٥ ملل تنحسنات صوديــوم ١٠% ثــم ٠,٥ ملــل حمــض كبرتيك ٣/٢ ع ثم ٣٥ ملل ماء فقط ثم يرج الأنبوب جيدا ويترك لدقيقتيـن ثم يرشح وتؤخذ ٠,٥ ملل من الطبقة الرائقة ثم يضاف ٠,٥ ملل كاشـــف نسلر(والمحضر باذابة ١٥ جم يوديــد الزئبــق و ١٠ جــم مــن يوديــد البوتاسيوم إلى ١٥ ملل ماء وترج جيدا ثم يضاف ٨٠ ملل هيدروكســيد صوديوم ٥٠% ثم يكمل حتى ٥٠٠ ملل ماء ويترك ٢٤ ساعة ثم يرشــح ثم تقاس شدة الأمتصاص مباشرة أما بالنسبة للأنبوب العيارى يؤخــذ ٠,٥ ملل من المحلول العيارى والمحتوى على ٠,٠٢٥ مللج وبالنسبة للأنبــوب البلانك فيحتوى على الماء ثم ينفذ بهما ما سبق بالترتيب

كمية اليوريا بالمللجرام/ ١٠٠ ملل مصل =

$$\frac{\text{١٠٠} \times \text{٠,٢٥} / \text{٠,٥} \times \text{الكثافة الضوئية للعينة}}{\text{الكثافة الضوئية للعيارى}}$$

ويبلغ تركيز اليوريا بالدم الطبيعى ٢٠-٤٠ مللج / ١٠٠ ملل ســـيرم فى حين يبلغ تركيز اليوريا بالبول ٢٠-٣٥ جم /

أما عند التسمم خاصة بأملاح الزئبق أو السموم المؤديـــة لأحتبــاس البول أو لتأثر الكليتين بالسموم (التهاب الكلية : Nephrosis) يرتفع تركيزها كثيرا.

أو تقدر كربونات الأمونيوم الناتجة بالتفاعل مع الفينول وهيبوكلوريـت فيتكون معقد أزرق اللون تتناسب كثافة مع تركيز الأمونيا (كمية اليوريـــا بالدم) أى مع نشاط الأنزيم فيؤخذ ٠,٠٢ ملل مصل ثم يضاف إليــها ٠,٢ ملل محلول منظم للأنزيم (١٥٠ مللج أنزيم فى ١٠٠ ملل مـــن محلــول ١% أثيلين داى أمين رباعى الخليك فى المـــاء (pH: ٦,٥) (Ethylene di amic tetra acetic acid) ثم توضع الأنبوبة فى حمام ٣٧ °م / ١٥ دقيقة ثـــم ترفع ويضاف إليها ٥ ملل فينول نيتروبروسيد الصوديوم (باذابة ٥٠ جــم فينول، ٠,٢٥ جم نيتروبروسيد الصوديوم فى لتر مـــاء ويخفــف عنــد الأستعمال بنسبة ١:٥) وترج ثم يضـــاف إليــها ٥ ملــل مــن كاشــف الهيبوكلوريت (باذابة ٢٥ جم هيدروكسيد صوديوم و ٢,١ جم هيبوكلوريت الصوديوم فى لتر ماء ويخفف عنـــد الأســتعمال ١ : ٥) وتــرج جيــدا

ويوضع بالحمام ٣٧ْ م / ١٥ دقيقة ثم تخرج وتقاس شدتها اللونية على طول موجى ٦٣٠ نانوميتر فى حين تؤخذ أنبوبة المحلول القياسى والمحتوية على ٠,٠٢ ملل يوريا (٠,٠٢ مللج) وتؤخذ إنبوب البلانك ويوضع بها ٠,٢ ملل محلول منظم أنزيم.

كمية اليوريا بالمللج/١٠٠ ملل مصل =

١٠٠ x ٠,٠٢/٠,٠٢ x الكثافة الضوئية للعينة

الكثافة الضوئية للعيارى

أو تقدر اليوريا بتسخينها مع داى أسيتيل (CH_3-CO-CO-CH_3) وتعطى مركب ملون تقاس شدته الضوئية والمتناسبة مع تركيز اليوريا (مع نشاط الأنزيم) فيؤخذ ٠,١ ملل مصل ثم يضاف إليه ٣٣ ملل ماء ثم ٠,٣ ملل محلول تنحسينات صوديوم ١٠% ثم يضاف ٠,٣ ملل محلول حمض كبريتيك (٣/٢ نطاقى) وترج جيدا وترشح.

ويؤخذ من الراشح ١ ملل ويضاف إليه ١ملل ماء ثم ٠,٤ ملل من محلول أحادى اكسيم داى أسيتيل (٢% داى أسيتيل مونوأكسيم فى حمض الخليك المركز ثم يكمل الحجم إلى ١٠٠ ملل ماء) ثم ١,٦ ملل من مزيج حمض الكبريتك والفوسفوريك (١٥٠ ملل حمض فوسفوريك ٨٥% إلى ١٤ ملل ماء ثم يضاف ٥٠ ملل من حمض كبرتيك مركز ويمزج جيدا ويبرد تحت الماء) وترج جيدا ثم يوضع الأنبوب فى حمام مائى يغلو / ٣٠ دقيقة ثم يبرد وتقرأ شدتها اللونية عند طول موجى ٤٨٠ نانوميتر مقابل البلانك المحتوى على الماء فى نفس الوقت يتم عمل أنبوب قياسى لليوريا وتقاس (١مللج / ٢٠٠ ملل ماء فينتج محلول يحتوى ١ ملل منه على ٠,٠٢١٥ مللج يوريا).

كمية اليوريا / ١٠٠ ملل مصل = ١٠٠ x ٠,١٢٥ / ٠,٠٢٥ x الكثافة الضوئية للعينة

الكثافة الضوئية للقياسى

= ٥٠ x الكثافة الضوئية للعينة

الكثافة الضوئية للقياسى

٣-٣-٦-تقدير محتوى الكوليستيرول فى مصل الدم (Determination of Cholesterol Content)

يشكل الكوليسترول بالدم أحدى أقسام الليبدات الهامة بمصل الدم (الليبدات والجليسريدات الثلاثية والأحماض الدهنيةو الفوسفوليبيدات و

الفوسفاتيدات و ألفا وبيتا ليبوبروتين) والمتمتع بأهمية تشخيصية عظمى للتعرف على العديد من الحالات المرضية خاصة لوظائف الكبد والكليتين عقب تعرضهم للسموم.

ويبلغ محتوى الكوليسترول الكلى بالمصل ١٥٠ - ٢٥٠ مللج / ١٠٠ ملل دم بينما الكوليسترول والاثيرى (المرتبط) ٩٠-١٣٥ مللج / ١٠٠ ملل والحر ٤٠-٧٠ مللج / ١٠٠ ملل دم.

ويرتفع محتوى الكوليسترول بالدم عند اليرقان الأنسدادى (أنسداد مجارى الصفراء) لتأثر وظيفة الكبد عقب التسمم أو عند ألتهاب الكليتين أو تصلب الشرايين فى حين يتناقص بصفة عامة عند مرض الكبد (خاصة الكوليسترول الأثيرى فى الدم) ، وكلما تناقص أنخفضت وظيفة الكبد.

٣-٣-٦-١-تقدير محتوى الكوليسترول الكلى والحر بطريقة الديجيتونين (Digitonin)

حيث يؤخذ ١ ملل مصل أو بلازما ويضاف إليها ١٠ ملل من مزيج الأسيتون والأيثانول (١:١) وتسخن حتى الغليان بلطف ثم ترفع وترج دقيقتين ثم يضاف ١٠ املل أخرى من المزيج وتعاد للغليان ثم تخرج ويكمل الحجم حتى ٢٥ ملل بالمزيج ويؤخذ ٥ ملل من المحلول السابق (المحتوى على ٠,٢ ملل) ويضاف له قطرتين من حمض الخليك ١٠% ثم ٢,٥ ملل محلول ديجيتونين ٠,٠٥% فى الكحول (باذابة ٥٠٠ مللج ديجيتونين / ١٠٠ ملل ايثانول دافىء ٦٠ °م) وترج وتترك ليلة والأنبوب مغلق وتطرد فى الصباح مركزيا ٣٠٠٠ لفة / د / ١٥ دقيقة حيث يؤخذ الطبقة العليا لأنبوب أخر ويوضع فيها ٤ ملل مزيج الاستيون و الايثير (١ : ٢) وتطرد كما سبق وتهمل الطبقة العلوية ثم يؤخذ الراسب الجاف ويوضع بماء ساخن ٤٠-٥٠ °م ثم تخرج وتكون جاهزة للتفاعل الملون، حيث يؤخذ ٢,٥ ملل من مزيج الاسيتون والإيثانول وتضاف نقطتين هيدروكسيد بوتاسيوم ١٠ عيارى وترج وتغلق وتوضع بحمام مائى ٣٧ °م /٣٠ دقيقة ثم تبرد ويكمل الحجم إلى ٥ ملل بالمزيج وترج ثم تضاف قطرة فينول فيثالين وتعادل القلوية بمحلول حمض الخليك ١٠% وببطىء حتى أختفاء اللون الأحمر ثم تضاف نقطتين حمض زيادة ثم ٢,٥ ملل ديجتيونين وترج وتترك ليلة ثم تجرى عمليات الفصل والغسل كما بالمرة السابقة فتحصل على راسب جاهز للتفاعل الملون.

لكل من الأنبوبتين يضاف ٢ ملل حمض خليك ليحل الراسب جيدا ومع التسخين الهادى فى حمام مائى لتمام الذوبان ثم تخرجا ويضاف ١ ملل من مزيج أندريد الخليك (٢٠ ملل أندريد حمض الخليك إلى ١ ملل حمض الخليك إلى ١ ملل حمض كبرتيك مركز) ترج /٣٠ دقيقة ثم توضع فى حمام مائى ٢٥ °م وبعد بضع دقائق يضاف لكل منهما ٤ ملل من المزيج السابق وتخلط جيدا أو تستمر فى التسخين على درجة ٢٥ °م وتترك بالظلام ٣٠ دقيقة ثم تقاس على طول موجى ٦٢٠ نانوميتر بينما يقاس الأنبوب القياسي المحتوى على ٢ ملل من المحلول القياسى للكوليسترول (٠,٢ مللج) أما أنبوب البلانك فيؤخذ منه ٢ ملل حمض خليك مركز ، ٤ ملل مزيج أندريد الحمض الخليك و الكبرتيك وتقرأ سريعا.

محتوى الكوليسترول الكلى بالمللج / ١٠٠ ملل مصل =

١٠٠×١/٠,١ × ٠,٢ × الكثافة اللونية لأنبوب العينة = ٢٠٠ × الكثافة اللونية لأنبوب العينة

الكثافة اللونية لأنبوب القياسى ـــــــ الكثافة اللونية لأنبوب القياسى

محتوى الكوليسترول الحر بالكلى بالمللج / ١٠٠ ملل مصل =

١٠٠×١/٠,٢ × ٠,٢ × الكثافة اللونية لأنبوب العينة = ١٠٠ × الكثافة اللونية لأنبوب العينة

الكثافة اللونية لأنبوب القياسى ـــــــ الكثافة اللونية لأنبوب القياسى

٣-٣-٦-٢-٢-طريقة واتسون لتقدير الكوليسترول لونيا :

حيث تبنى أساس فكرة التفاعل على تكوين معقد ملون مع أندريد حمض الخليك و الكبريتيك المركز وذلك بوضع ٠,١ملل ماء مقطر بأنبوب ثم ٢,٥ ملل محلول أندريد حمض الخليك وحمض الخليك ٣,٥ مول/لتر (حيث يؤخذ ٣٣ملل اندريد خليك كثافة ١,٠٨ ووزن جزئيى ١٠٢,٠٩ وتذاب فى ١٠٠ملل ماء فقط) ويحضر حمض الخليك ٥ مول/لتر (٣٣ملل مول/١٠٠ملل) ثم تضاف وترج جيدا وتعد كأنبوب بلانك.

يوضع ٠,١ ملل من محلول كوليسترول قياسى (من محلول ٢٠٠ مللج/لتر) ثم يضاف اليها ٢,٥ ملل من محلول أندريد الخليك وتعد كأنبوب قياسى وبأنبوب ثالث يوضع ٠,١ ملل سيرم ثم ٢,٥ ملل اندريد حمض الخليك لعينة مناسبة. ترج الانابيب الثلاثة جيدا وتوضع فى حمام مائى على درجة ٢٥ ° /٥ دقيقة. يضاف بحرص على الجدران ٢/١ ملل

حمض كبريتيك مركز ثم ترج وتترك لتبرد بحمام مائى /١٥ دقيقة ثم تقرأ الكثافة اللونية :

تركيز الكوليسترول مللج/ل = امتصاص العينة × ٢٠٠
امتصاص القياس

٣-٣-٦-٢-٣-تقدير الكوليسترول الكلي بطريقة كلوريد الحديديك :

فتبنى فكرتها على ترسيب البروتين ثم تفاعل الكوليسترول مع كلوريد الحديديك وفى وجود كثافة عالية من الكبريت يتكون لون بنفسجى يتناسب كثافته مع كمية الكوليسترول حيث يوضع فى أنبوب ٠,١ ملل مصل ثم يضاف اليها ٩.٩ ملل كلوريد حديديك (باذابة ٠,٠٥ جم/١٠٠ملل حمض خليك) وترج جيدا ثم توضع فى حمام مائى /٣دقائق ثم ترشح ويؤخذ من الراشح ٥مل ثم يضاف اليها ٣ملل حمض كبريتيك مركز وترج جيدا وتترك ٥ دقائق ثم تقاس شدة الامتصاص للون البنفسجى المتكون على طول موجى قدرة ٥٦٠ نانوميتر وبأنبوب اخر قياسى يؤخذ ١ ملل فى محلول الكوليسترول القياسى (١٠ مللج/ ١٠٠ ملل كلوروفورم حيث يحتوى ١ ملل على ٠,١ مللج كوليسترول) وتوضع بحمام مائى حتى الجفاف ثم يضاف اليها ٥ ملل كلوريد حديديك فى الخليك وترج جيدا ثم يضاف ٣ ملل حمض كبريتيك مركز وتترك ١٠ دقائق ثم يقاس اللون .أما انبوب البلانك فيحتوى على ٥ ملل كلوريد حديديك فى الخل و ٣ ملل حمض كبريتيك مركز .

محتوى الكوليسترول/١٠٠ ملل مصل = ١٠٠ × ١ × ٠,١
٠,٠٥

= ٢٠٠ × الكثافة اللونية لأنبوب العينة
الكثافة اللونية لأنبوب القياسى

٣-٣-٦-٢-٤- طريقة ليبرمان لتقدير الكوليسترول الكلى :

حيث تبنى فكرتها على ترسيب البروتين أولا بحمض (S alfo salicylic) المذاب فى حمض الخليك المركز ثم يتفاعل الكوليسترول مع أندريد حمض الخليك فى وجود حمض الكبريتيك المركز معطيا لون اخضر مزرق حيث يؤخذ ٠,٢ ملل مصل ويضاف اليه ١ ملل حمض السلفوساليسيليك (Salfo salicylic) (و المجهز بأذابة فى ١٢ جم من الحمض فى ٢٥٠ ملل حمض خليك ثلجى) ثم ٣ ملل اندريد حمض الخليك ويرج جيدا ويوضع فى حمام مائى بارد ثم يضاف اليه ٠,٥ ملل حمض كبريتيك مركز ويرج جيدا ثم يعاد للحمام مرة اخرى بمكان مظلم

/٢٠ دقيقة وتقاس شدة اللون المتكون (أخضر مزرق) على طول موجي ٦٣٠ نانوميتر ، أما الأنبوب القياسي فيؤخذ ٠,٢ ملل من المحلول القياسي والمحضر باذابة ٢٠٠ مللج/١٠٠ حمض خليك أى أن ١ ملل يحتوى على ٢ مللج ويكمل كما سبق . أما الانبوب البلانك فيؤخذ ١,٢ ملل من حمض الثيوساليسيليك، ٣ ملل اندريد الخليك ملل حمض الكبريتيك المركز .

محتوى الكوليسترول مللج / ١٠٠ ملل مصل =

١٠٠ x ١,٠ x ٠,٤ x الكثافة اللونية لأنبوب العينة

الكثافة اللونية لأنبوب القياسي

= ٢٠٠ x الكثافة اللونية لأنبوب العينة

الكثافة اللونية لأنبوب القياس

٣-٣-٦-٢-٥ - تقدير محتوى الكوليسترول الكلي

حيث تبنى أساس فكرتها على تفاعل الكوليسترول مع حمض الخليك الثلجي وأندريد حمض الكبريتيك فيؤخذ ٦ ملل من جوهر الخليك الثلجي وأندريد حمض الكبريتيك المركز (١: ٢: ١) بأنبوب ثم يضاف اليها ٠,٣ ملل مصل وترج جيدا وتترك بمكان مظلم ٢٠/ د ثم تقاس كثافة اللون الاخضر المتكون على طول موجي ٦٥٠ نانوميتر . ويجهز انبوب قياسي بأخذ ٠,٣ ملل من المحلول (المجهز باذابة ١٠٠ مللج كوليسترول /١٠٠ ملل حمض خليك والمحتوية على ٠,٣ مللج كوليسترول) ويضاف اليها ٦ ملل من الجوهر السابق وتوضع بمكان مظلم بعد الرج لمدة ٢٠ دقيقة ثم تقاس على طول موجي ٦٥٠ نانوميتر. ويؤخذ بانبوب بلانك ٠,٣ ملل حمض خليك ثم يضاف ٦ ملل من الجوهر وترج جيدا وتوضع بمكان مظلم ثم تقاس على طول موجي ٦٥٠ نانوميتر.

محتوى الكوليسترول (مللج /١٠٠ ملل مصل) =

١٠٠ x ١,٠ x ٠,٣/٠,٣ x الكثافة اللونية لأنبوب العينة

الكثافة اللونية لأنبوب القياس

= ١٠٠ x الكثافة اللونية لأنبوب العينة

الكثافة اللونية لأنبوب القياس

٣-٣-٦-٢-٦-تقدير محتوى السيفالين كوليسترول بالمصل :

حيث يؤخذ ٠,٢ ملل مصل حديث بأنبوب ويضاف اليه ٤ ملل مصل فسيولوجى (كلوريد صوديوم ٠,٩ %) . ثم ١ ملل مستحلب سيفالين كوليسترول (المجهز باذابة ١٠٠ مللج سيفالين ، ٣٠٠ ملل كوليسترول فى ٨ ملل اثير) ثم يؤخذ ١ ملل منه ببطىء مع الرج المستمر الى ٣٥ ملل ماء مقطر مسخن لدرجة ٦٥ - ٩٠ درجة مئوية ثم يسخن ببطىء للغليان ويترك ليصير حجم ٣٠ ملل فيظهر مستحلب شفاف راق ثم يبرد لدرجة حرارة المعمل ويرج جيدا ويترك ٢٤ - ٤٨ ساعة بالظلام فتلاحظ عكارة (فى حالة التهاب الكبد أوتندهن الكبد لتغطى) .

٣-٣-٧-محتوى السكر بالدم(Determination of Glucose content):

تشكل النسبة المئوية الجلوكوز بالدم أعلى نسبة للسكريات الموجودة حيث يكون الكبد مصدرة الوحيد لتفكك الجليكوجين (الجليكلسه Glycolysis) تفككا مائيا بملامسة انزيم الفوسفوريليز (Phosphorylase) (حيث تبلغ ٦٥ - ٩٥ مللجم / ١٠٠ ملل دم بشرى). وتبنى فكرة التقدير على أساس تفاعل السكريات الالدهنية مع الاورثوتولودين بعد ترسيب البروتين الكلى فيعطى محلول ازرق مخضر يثبت بأضافة الثيويوريا (Thiourea : NH_2-S-NH_2) فى نفس الوقت تمنع حدوث أكسدة الأمين بالهواء الجوى حيث يؤخذ ٠,٦ ملل دم ويضاف اليه ٥٠٤ ملل تراى كلورو استيك (٣%) وترج جيدا وبعد ١٠ دقائق تطرد مركزيا ٥٠٠ لفه/د. ثم يؤخذ ١ ملل (او ملل دم) ويضاف اليه الأورثوتولويدن (١,٥ جم ثيوريا فى ٩٤٠ ملل حمض خليك ثلجى ثم ٦٠ ملل أورثوتولويدين وترج وتحفظ بزجاجة بنية معتمة ٥ يوم قبل الاستعمال ويبقى صالح للاستعمال ٥ شهر) ثم تسخن الانبوب ١٠ دقائق فى حمام مائى لتكون اللون الذى يقاس على ٦٥٠ نانوميتر ، ويقاس كذلك البلانك المحتوى على ١ ملل ماء مقطر و الأنبوب القياسى المحتوى على ٠,١ مللج جلوكوز

كمية السكر بالمللج / ١٠٠ ملل دم =

١٠٠ x ١,٠ x ٠,١/٠,١ x الكثافة الضوئية لأنبوب العينة

الكثافة الضوئية لأنبوب العيارى

= ١٠٠ x الكثافة الضوئية لأنبوب العينة

الكثافة الضوئية لأنبوب العيارى

٣-٣-٧-١- بطريقة فولين :

تبنى فكرتها على أساس ترسيب كبريتات النحاس بصورة اكسيد نحـــاس بوسط قلوى بعد ترسيب البروتين حيث يتفاعل مـــع حمــض فوســفوموليبديك فينكون معقد ازرق يتناسب شدته كثافة طرديا مع التركــيز لأكســيد النحــاس ويتناسب طرديا في نفس الوقت مع تركيز السكر بالدم حيــث يؤخــذ بــأنبوب سبق غسله بمحلول كلوريد صوديوم مخفف لمنع حدوث التحلل ٠,٥ ملـــل دم أو مصل ثم يضاف اليها ٣,٥ ملل ماء ثم ٠,٥ ملــــل تنجســتات الصوديــوم (١٠%) ثم ٠,٥ ملل حمض كبريتيك ترج جيدا وتترك وتترشح . ثــم يؤخــذ منها ١ ملل من الراشح (٠,١ ملل دم) ثم يضاف اليها ١ ملل كبريتات نحــاس قلوية (أ) ٥٠ جم كربونات صوديوم لامائية ، ٥٠ جم طرطرات ، ٤ جـــم بيكربونات صوديوم ، ٤٠٠ جم كربونات صوديوم فى لتر ماء وتذاب جيدا ثـم تكمل الى ٢ لتر ماء ، (ب) ١٥٠ جم كبريتات نحاس مائية تذاب فـــى المــاء ويكمل الحجم الى لتر ثم يضاف ٠,٥ ملل حمض كبريتيك مركز حيث يؤخـــذ ٤ ملل من (أ) وتكمل للتر من (ب) وترج الأنبوب جيدا ثم توضع بحمام مــائى ٧/ دقائق ثم تخرج وتبرد وتضاف اليها ١ ملل حمض فوســـفوموليبديك (٣٥ جم من حمض الموليبديك و ٥ جـــم تنجســنات صوديــوم فــى ٢٠٠ ملــل هيدروكسيد صوديوم (١٠ %) ثم يضاف إليها ٢٠٠ملل ماء وتغلى على النار ٣٠-٤٠ دقيقة لطرد النشادر ثم تبرد وتنقل لدورق معيــارى ٥٠٠ ملــل ثــم يضاف ١٢,٥ ملل حمض فوسفوريك كثافة ١,٧٥ ثم يكمــل الحجــم بالمــاء المقطر حتى ٥٠٠ ملل ثم يعاد للحمام المائى/٣دقيقة ثم تبرد ويضاف ١٠٠ملل وترج بشدة ويقاس اللون على طول موجى ٤٢٠ نــانوميتر (مقــابل البلانــك المحتوى على الماء المقطر والأنبوب العيــارى المحتــوى علـــى ٠,١ مللـــج جلوكوز).

كمية الجلوكوز مللج/١٠٠ملل دم =

$$= \frac{\text{الكثافة اللونية للعينة}}{\text{الكثافة اللونية للعيارى}} \times 0.1 \times 0.1/0.1 \times 100 = \frac{\text{الكثافة اللونية للعينة}}{\text{الكثافة اللونية للعيارى}} \times 100$$

٣-٣-٧-٢-طريقة تقدير الجلوكوز أنزيميا :

حيث تجرى بأكسدة الجلوكوز بإنزيم جلوكوز أكسيديز (COD) فينتج حمـــض الجلوكونيك (Gluconic acid) وفوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2).

$$Glucose + O_2 + H_2O \xrightarrow{GOD} Gluconic\ acid + H_2O$$

$$H_2O + 4\text{-}AP + phenol \xrightarrow{POD} 4\text{-}(P\text{-}benzoqunone\ monoimino)\ Phenozone$$

حيث ناتج الأكسدة المزدوج يعطى لون الفراولة الأحمر الثابت والمقاس على طول موجى ٥٠٥ نانوميتر . فيؤخذ ٠,٤ ملل كبريتات زنك ٥% ثم ٠,٤ ملل هيدروكسيد صوديوم ٠,٣ عيارى ثم ٠,١ ملل كلوريد صوديـــوم ٠,٩% وترج جيدا ثم يضاف ٠,١ ملل دم وترج جيدا وترشح (أو تطرد مركزيا). ثـم يؤخذ ١ ملل من الطبق الرائقة (الراشحة) ويضاف إليها ٣ ملل مـن محلـول دسكول الأنزيم GOD [المجهز بإذابة ٠,٥ جم من مستحضر الأنزيم الجاف فـى ٨٠ملل من محلول منظم (5=pH) حيث يؤخذ ٣ جم حمـض الخليـك ، ٠,١٥ مول + ٧جم ٠,١٥ مول خلات صوديوم ، ١٧,٧ جم خلات صوديوم فى لـتر ماء مقطر] ثم يضاف إليها ٥ ملل من محلول الأنزيم (المجهز بإذابة ٢٠ مللـج بلورات المستحضر الأنزيمى فى ١٠٠ ملل من محلول المنظم السابق وتـرج جيدا ثم يضاف إليها ١ ملل أوزثوتولويدين ويكمل الحجـم إلـى ١٠٠ ملـل بمحلول مقطر). ثم تقرأ الكثافة اللونية بعد ١٠ دقائق على طول موجـى ٦٢٥ نانوميتر مقارنة بالأنبوب القياسى (١ملل جلوكوز ٠,١ ملل فى محلول حمـض البنزويك ٠,٣%) مقارنة بالبلانك المحتوى على الماء.

كمية الجلوكوز (مللج/١٠٠ملل دم) = ١٠٠ × ٠,١/١ × الكثافة اللونية لأنبوب العينة

الكثافة اللونية للأنبوب القياسى

ملحقـــات

ملحــق رقــم (١)

مــواد ملوثة خــاملــة ذات تــأثيــرات سامة

مـــواد ملوثة خـــاملـــة ذات تـــأثيـــرات سامة

==============================

اختيـــرت بنـــاءاً على تأثيراتهـــا المعاكســـــة علـــى الصحـــــة (خاصة التأثيرات السرطانية و التـــأثيرات المعاكســـة علـــى التناســـل والتأثيرات السامة العصبية المزمنة -وتلف الكبد و الكليه) مـــن قبـــل وكالة حماية البيئه الأمريكية (US EPA).

مواد خامله معنيه بالسميه (Toxicological Concern)	مواد خامله لها امكانية السميه (ذات أولويه للأختبار) (Potentially Toxic)	مواد خامله قليلة الضرر (Minimum Risks)
انيلين	بيوتيل بنزيل فيثالات	بيوتيل ميثاكريلات
ألياف الأسبستوس	داى بيوتيل فثالات	ميثيل ميثا كريلات
بنزين ديول ١,٤	داى ايثيل فثالات	داى كلوروأنيلين-٢.٥
مركبات الكا دميوم	داى ميثيل فثيالات	داى كلوروأنيلين-٣.٤
رابع كلوريد الكربون	داى أوكتيل فثالات	داى كلوروأنيلين-٣.٥
كلوردفورم	كلوروتولوين-٢	داى كلوروأنيلين -٤.٢
بادا- داى كلوردبنزين	اورثو، بارا ، ميتا كرزول	داى كلوروأنيلين٢.٦
داى إثيل هيكسيل أديبات	سيكلوهكسانون	داى فينيل إيثير
داى كلوروبروبان - ١.٢	أورثو- داى كلوروبنزين	تراى كلوروتراى فلوروإيثان
داى ميثيل فورماميد	داى إيثيلين جليكول مونو بيوتيل	تراى كلورو فلوروإيثان
إبيكلوروهيدرين	إيثير	داى كلوروداى فلوروميثان
إيثوكسى إيثانول	بيوتيل كاربيتول	داى كلوروتترافلوروإيثان
إيثانول إيثوكسى أسيتات	داى إيثيلين جليكول مونو ايثيل	بيوتوكسى -٢-بروبانول-١
إيثيلين كلوريد	إيثير	ميثوكسى-٢-بروبانول -١
إيثيلين جليكول مونوميثيل	كاربيتول	بروبيلين جليكول مونو بيوتيل
إيثير	داى إيثيلين جليكول مونو ميثيل	إيثير
إيثيل أكريلات	إيثير	تراى بروبيلين جليكول مونو
ن - هكسان	ميثيل كاربيتول	إيثير
هيدرازين	داى بروبيلين جليكول مونو ميثيل	ميسيتيل أكسد
أيزوفورون	إيثير	ميثيل أيسوبيوتريل كيتون
مركبات الرصاص	بيوتوكسى-١ إيثانول-٢	ميثيل إيثيل كيتو أكسيم
أخضر المالاكيت	إيثيلين جليكول مونو بيوتيل إيثير	مونوكلوروبنزين
ميثيل-ن-بيوتيل كيتون	بيوتوكسى-٢-بروبانول -١	نيتروميثان
ميثيل كلوريد		تولوين
ميثيلين كلوريد		توليل تراى أزول
فينولات-فينيل فينول		نيتروتراىآزول -١.٢.٣
بيروكلوايثيلين		
بروبيلين أكسيد		
البيرثرينات والبيرثرويدات		
رودامين-ب		
داى كرومات الصوديوم		
تولوين داى أيسوسيانات		
تراى كلوروايثان- ١,٢,٣		
تراى بيوتيل تين أكسيد		
تراى كلوروايثيلين		
تراى كريزول فوسفات		
تراى أورتوكريزول		
فوسفات		

ملحـــق رقـــم (٢)

تقسيــم المبيــدات تبعــا للسميــة الحـــــادة
عن طريق الفم

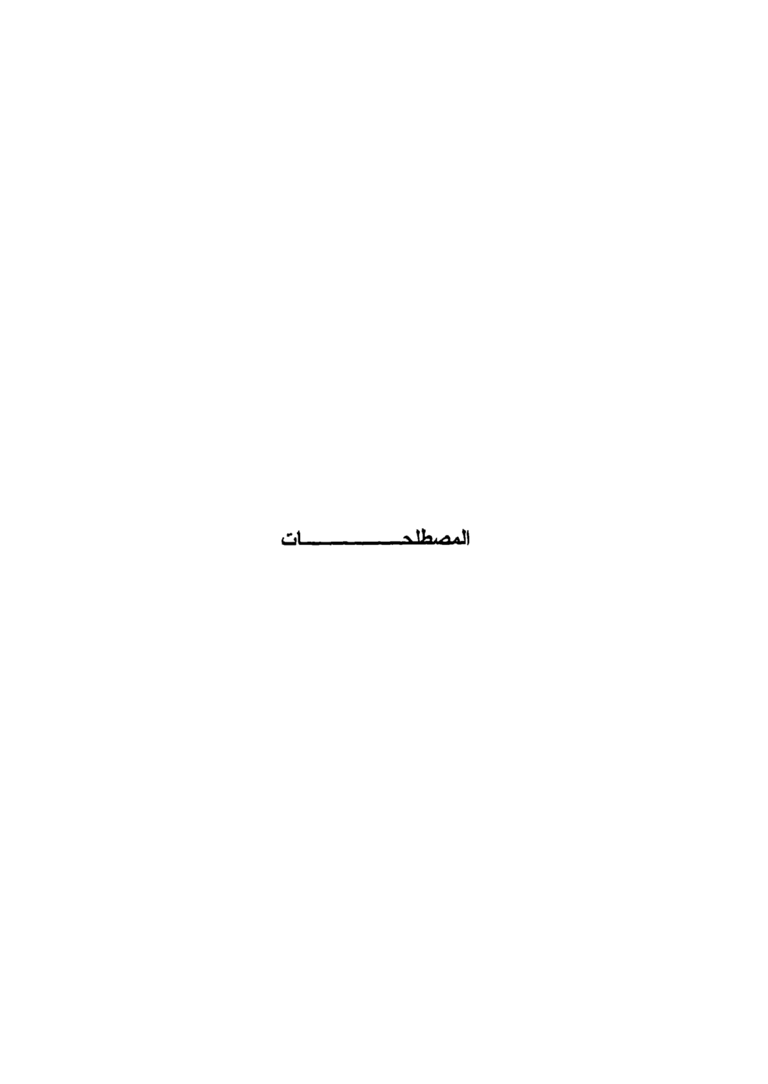
تقسيم المبيدات طبقا لمستويات سميتها

مبيدات شديدة السمية (الخطورة)	LD50 (ppm)	مبيدات متوسطة السمية (الخطورة)	LD50 (ppm)	مبيدات قليلة السمية (الخطورة)	LD50 (ppm)	مبيدات عديمة السمية (الخطورة)	LD50 (ppm)
مبيدات حشرية		مبيدات حشرية		مبيدات حشرية		مبيدات حشرية	
ديميفوكس	1	فينتوفوس (فوسفيل)	52.8	كارباريل (سيفين)	500	ايسيلان(بيرنان)	8170
تي.اي.بي.بي (فلوتون)	1.2	الدرين (الدريت)	55	سيهكساتين (بليكتران)	540	كربوليت كربوسيت،	
ديميفتوثيون (داسانيت)	2	كروميافوس (كورال)	56	اميتراز (بي.ايه.ايه.ام سمتباك)	553	صوديوم فليوالومينات	10000
فوريت (ثيمت)	2	د دي ب(فليونا ديكلوروفوس)	56	المديثيون(ثيوكرون)	600	تتراسيول(اتيميرت في-101)	10800
ديمتون (سيستوكس)	2.5	اوكسي ديميتون- ميثيل(ميتاسيستوكس ار)	56	بي.اتش.سي(بلراهكس)	600	تترادفون(ريديون في-18)	14700
ديسيلفوتون (داي سستون)	2.6	ديلدرين (ديلدريت)	60	سي.بي.ام.سي(اتروفول)	648		
تربيفوس (كونتر)	3.5	ايثيوبروب (موكاب)	61.5	كريفومات (ريليس)	770		
منيفوس (فوسيدين)	3.7	ميثيداثيون (سوبراسيد)	65	ديكوفول(كالثين)	809		
اوكساميل	5.4	كيونالفوس (بايروسيل)	66	اسيفات (اورثين)	866		
الديكارب (تيميك)	7	توكسافين (ستروبان تي)	69	الليثرين (بيناميت)	920		
اندرين (اندريكس)	7	بروموكارب (كاربامبوليت)	74	كلوروبنزيلات (اكارابين)	960		
كلورمينوس (لونتل)	7	صوديوم فلوريد (فلوروسيد)	75	دينو كاب(كاراثين)	980		
ميثوسولان (ميترولان)	8.9	جاما بي.اتش.سي(ليندان،لينتوكس)	88	ريانيا	1200		
فوسولان (سيولان)	8.9	الفيكسكارب (هيدرول)	90	مالاثيون(سيثيون)	1375		
ميثيل باراثيون	9	ايثيان	90	ايه.بي.اس-5 (ابسون)	1440		
شرادان (اومبا)	9	بروبوكسير (بايجون)	95	بيرثروم	1500		
ارسينات الرصاص الحامضية	10	كلوربيرفوس (دورسبان،لورسبان)	97				
ارسينات الرصاص		ثيوميتون(ايكاتين)	100				
كاربوفيوران (فيورادان)	11	سلبروفوس (بولستار)	107				
باراثيون	13	ديوكساثيون (دلناف)	110				
اربيوفوس- ميثيل (جوثيون)	13	كلورديكون (كيبون)	114				
ديمترين	15	فوسالون (رولون)	120				
ميثوميل (لانيت - نيودرين)	17	كروتوكسيفوس (سيودرين)	125				
ازينفوس- ايثيل (ايثيل جوثيون)	17.5	صوديوم فلوسيليكات (برودان)	125				
فينا ميدفوس (مونيتور)	18.9	كلوردينفورم (فوندال- جالكرون)	127				
ميكا كاربات (زكتران)	19	رونيلون	132				
دي . ان . او . س	20	دينوبيتون (دينوفين)	140				
فورميتانات هيدروكلوريد (كارزول)	20	بيند يوكارب (فيكارم)	143				
مونوكروتوفوس (ازودرين)	20	بريميكارب (بريميور)	147				
فوسفاميدون (ديمكرون)	20	سيثوات (سيفلي)	160				
ارسينات النحاس	22	بيانتيكارب(بروكس سينتاكامات)	170				
ديكروتوفوس (بيدرين)	22	ايثيون (ايثانوكس)	208				
اخضر باريس	22	كاربوسلفان (ادفانتج)	209				
ازو فينفوس (الماز)	28	كارتاب (بادان)	250				
امينوكارب (ميتاسيل)	30	د . د . ت	250				
اندوسلفان (ثيودان)	30	فينثيون (بايتكس)	250				
فوميل	31	فينا بيوتين اوكسيد (فينديكس)	263				
كاربوفينوثيون (تراي ثيون)	32	ديكلوفنثيون (موبيلان)	270				
ميكاربام (ميرفوتوس)	36	ديازينون (سبكتراسيد)	300				
تراي كلورونات (امبيتوكس)	37.5	فينثوات (سيديال)	300				
ديالفور (تورك)	43	فوسمت (امدان ، بروالات)	300				
مركابتوديمثر (ميزيرول)	45	ديميثويت (سيجون، دي- فند)	320				
ديميتيلان (سنيب)	50	بروفينفوس (كوراكرون)	400				
فورماتوات (فوليمات)	50	ايثيوفينكارب (كروانيتون)	411				
		بينابا سريل (موروسيد)	421				
		نالد (داي بروم)	430				
		تراي كلورفون (ديبتركس،ديلتركس)	450				
		فنفاليرات (بيدرين،سوميسيدين)	451				
		كلوردان	457				
		ام.اي.بي.سي(اتروفولان)	485				

مبيدات شديدة السمية (الخطورة)	LD (ppm)	مبيدات متوسطة السمية (الخطورة)	LD50 (ppm)	مبيدات قليلة السمية (الخطورة)	LD50 (ppm)	مبيدات عديمة السمية (الخطورة)	LD50 (ppm)
مبيدات فطرية		**مبيدات فطرية**		**مبيدات فطرية**		**مبيدات فطرية**	
سيكلوهكسيميد (أكتي - ديون)	2	فينامينوسلف (ليسان)	75	ديثيانون (ديلان)	610	مانيب(ديثان-م22، منزات دي)	6750
بي ام ايه (بي . ام . ايه . اس)	22	كادميوم كلوريد (كادي)	88	ميتالاكسيل (ريدوميل)	669	فوري	7500
نيما (بانوجين)	25	فينكيولوكس (ميربدون)	100	اوكسي كلوريد النحاس (سي او سي اس	700	سيوفونات ميثيل(توبسين-م)	7500
		تراي فينيل اسيتات(برستان)	140	تراي اديميفول(بايتان)	700	منكوزيب(ديسان م-45)	8000
		بي.سي.ان.بي (تيراكلو)	200	ثيرام(ارسان-ثيوسان)	780	بروبنيب (انتراكول)	8500
		كالوميل (كالو - حران)	210	فورمالديهيد(فورمالين)	800	كابتان (اورثوسيد)	9000
				ديبوكاب(كاراثان)	980	ميثيل سيوفانات(انحو 50)	9700
				هيدروكسيد النحاس(كوسيد)	1000	بينوميل (بنلات-تيرثان1991)	1000
				ديكلوفلوانيد (يوبارين)	1000	تتراسيكلين(نيو-بيباسين)	20000
				دودين (سيبريكس)	1000	ستربرين(نيودرين-اقترسيد)	34600
				توليفلوانيد(يوبارين ام)	1000	بروناميد (كيرب)	8350
				كيونتار	1300	دمنيوزيد(آلار)	8400
				زيرام (زيرلات)	1400	فلوميترون (كوتوران)	8900
				ديكلون (كيوستبار)	1520	فلوريدون (سونار)	10000
				اوكسي كاربوكسين(بلانتفاكس)	2000	نوربرافين(سيورفلاس)	10000
						ديسميديفام(بيتانيكس)	10250
						تيبرون(كلوبين)	11000
						بيترالين(امبكس)	11600
						فوسامين امونيوم(كرينيت)	24000
						اميترون	25000
						تريبنول (ترافا)	34000
						كلورثالونيل(برافو)	10000
						فولبت(فالتان)	10000
						ميتيرام(بوليرام)	10000
						فنكلوزولين (رونيلان)	10000
						كلورونيب(ديمرسان-تيرسان اس بي)	11000
						سيوفانات توبسين	15000
						فربام	17000
مبيدات قوارض		**مبيدات قوارض**		**مبيدات قوارض**			
بروديفاكوم (تالون)	0.27	بيندون (بيفال)	50	كاربونات الباريوم	630		
كريميدين (كاستريكس)	1	بريميدول (فلكور)	500				
سوديوم فلوراسيتات (كومبوند 1080)	1	دازوميت (ميلون	320				
وارفارين (روديكس، كوماريكس)	1	سيانازين (بلاديكس)	334				
انتو	3	دبلات (فلابكس)	395				
نوربرومد (راتيسات ، شوكين)	5	ديكوات	400				
ارسينك تراي اوكسيد	13	سلفات النحاس (تراي انجل)	470				
داي فاسينون (داي فاسين)	15	ديفنزوكوات (أفينج)	470				
ثاليوم سلفات (زيليو)	16	تراي سيكلازون (بيم ، بيلم)	250				
كلوروفاسينون (روزول)	20	تراي فينيلتين هيدروكسيد (دوتر)	280				
كوميا فيوريل (فيومارين)	5	مزيج بوردو (كيمافورم)	300				
كوميا تتراليل (راكومين)	25	هكساكلوروفين (نابالك)	320				
ستركنين سلفات	30	نابام (ديثان دي - 14)	395				
زنك فوسفيد	45.7	تراي أديميفون (بايليتون)	400				
		داي كلوبروبين (تيلون)	250				
		داي كلوفينثيون (موبيلان)	270				
		دازوميت (كراج تيرامايد)	320				
		سي. ام. بي (فالون)	50				

LD50 (ppm)	مبيدات عديمة السمية (الخطورة)	LD50 (ppm)	مبيدات قليلة السمية (الخطورة)	LD50 (ppm)	مبيدات متوسطة السمية (الخطورة)	LD (ppm)	مبيدات شديدة السمية (الخطورة)
			تابع مبيدات حشائش				
		1930	ميتريبوزين (سينكور ليكسون)				
		2000	تيترالين (بلانافين)				
		2000	توريا (هيربان)				
		2160	تيربيوتلازين(جاردوبريم)				
		2200	بروفلورالين (تولبان)				
		2250	مونوليرون (أريسين)				
		2300	دي إيثايل ايتل (أفتور)				
		2300	مونيورون-تي-سي-ايه(يوروكس)				
		2400	تيربيوترين(أجران)				
		2630	بنتروفين (تي . او . كي)				
		2660	نورلكس (ترونابور)				
		2780	ميتولاكلور (ديوال)				
		2980	بروميتون (برالميتون)				
		3000	دي .سي. بي .ايه (داكثال)				
		3000	كاببوتيلات (تانديكس)				
		3000	ميتوبروميرون (باتوران)				
		3080	أترازين (أتريكس)				
		3150	دي . اس .ام .ايه				
		3160	سبكلورات(روخيت)				
		3200	ميتركسيرون (دوسانيكس)				
		3300	بيرازون (براسين)				
		3400	دايرون (كارميكس، رويت)				
		3600	مونيرون (تيلفار)				
		3700	كلوروكسيرون(تنوران-خورمكس)				
		3700	داي بيترون أمين(كوبكس)				
		3700	تريفلورالين (تريفلان)				
		3750	برميترين (كابارول)				
		3800	كلوربرفان(سي-اي-بي-سي-خولوريه)				
		3900	أمنيوسلفامت(ايه.ام.اس، امات)				
		3900	مالك هيدرازيد(ام.اتش 300)				
		4000	مونالايد (بوتانلان)				
		4300	جليفوسات (رونديب)				
			بورات كلورات الصوديوم(مونوبور-				
		4300	كلورات مونوبور-كلورات)				
		4500	أميتول (ايه - ريست)				
		4659	بيرنلات(سيوتان)				

مبيدات شديدة السمية (الخطورة)	LD (ppm)	مبيدات متوسطة السمية (الخطورة)	LD50 (ppm)	مبيدات قليلة السمية (الخطورة)	LD50 (ppm)	مبيدات عديمة السمية (الخطورة)	LD50 (ppm)
مبيدات حشائش		مبيدات حشائش		مبيدات حشائش		مبيدات حشائش	
أرسينات الصوديوم (أطلس إيه)	10	بي.سي.بي.(بنتاكلوروفينول-داوسيد)	50	مولينات (أوردرام)	501	أوكسي فليورالين(جول)	5000
دي إن أو سي (الجبتول 20)	20	أليل الكحولي	65	إ بتولات (بريفوكس)	542	بروملسيل(إيفار-رويت)	5200
أكرولين (أكيولين)	46	باركوات (جرامكسون)	150	كلورميكوات كلوريد(سيكوسيل)	570	كلورامبين(أميبين)	5620
دينوسيب (دي.إن.بي.بي - داو جنرال)	46	كلوروفولوم(فوسلون)	178	ألومنيوم ميثان أرسونات(أنسار 157)	600	إيثوفيموسات(نورترون)	5650
خامس الأرسينك (ويدكانت)	48	برومو كسينيل (برومينال-بيكتريل)	190	دي . إم .تي . تي (ميلون)	640	فلورون-تي-سي-إيه(فوزيو)	5700
		أرسينات الكالسيوم (بنسال)	289	تبيوثيورون (سبيك)	644	سيترون(أتابيو)	5800
		4.2 - د	300	سيلاتكس(أيد-ويد ، كيوزون)	650	بيفينوكس(مودوم)	6400
				ديكلوفوب ميثيل (هولون)	679	فليورون(تيبار)	6400
				إم. سي. بي .بي. (كان-تروك)	680	كلورفلوريسيول(س.اف-125)	6800
				4.2- د- بي(بيترافلا ميتوكسون)	700	ديفينوكسيرون(أورونيرون)	7750
				رومبل (كورلان)	1740	نابتلان(إن.بي.إيه-الانلب)	8000
				أوكسيم (بايثيون)	1845	نورفلورازون(ايفال-زوريال)	8000
				تيملوس (أبات)	2030	أوكسادبازون(رونستار)	8000
				بروبرجيت (أوميت)	2200	فينميثام(بيتانال)	8000
				أوكسي ثيوكينوكس (موريستان)	2500	ديكلورام(توردون)	8200
				كلوربيلسيد (كلوروميد)	3000		
				ديلوكلور (بنتاف)	3160		
				كينوثيونات (أرابكس)	3400		
				برومفوس (نيكسيون)	3750		
				بيرميثرين (أمبوس ، بوينس)	4000		
				ساباديلا	4000		
				تتراكلورفنفوس (جاردونا)	4000		
				ريسميثرين (سينثرين)	4240		
				ديفلوبنزيرون (ديميلين)	4640		
				كلوروبروبيلات(أكارالات)	5000		
				إم. سي. بي .إيه	700		
				إم.إس.إم.إيه(أنسار داكونات)	700		
				سي.دي.إيه.إيه (راندوكس)	750		
				كلوربثاميد (بيرافكس)	757		
				اي . إم . دي . س (فابام)	820		
				ميكوبروب (إم. سي .بي . بي			
				، ثيوكلوروف هرب)	930		
				دالابون (باسبافون ، ألار)	970		
				ديفيناميد (ديميد)	1000		
				فرون (باروين)	1000		
				إن.إيه.إيه (فريوتون ، ستيك)	1000		
				بنسيولايد (بيتاسان)	1082		
				بنتازون (باساجران)	1100		
				أميترين (إيفك)	1110		
				أوكس فلوراين ، بيبلات	1120		
				بروباكلور (رامرود)	1200		
				كلورات الصوديوم (أتلاسيد)	1200		
				بيلد يموثالين (بروك)	1250		
				فلو أزيفوب-بيوتيل(فيلوسيلاد)	1272		
				بنزثيازيرون(جالكون)	1280		
				باربان (كاربين)	1350		
				ميتزول (بروب)	350		
				ديسمترين (سيميرون)	1390		
				بروبانيل (ستام)	1394		
				لينارون (لوروكس)	1500		
				فلوكلورالين (باسالين)	1550		
				بنزويل بروب- إيثيل (سيفكس)	1555		
				اي . بي . بي . تي (إبتام)	1630		
				تراي كلوروبنزويك أسيد(بينزاك			
				، تريسبين)	1644		
				تراي الات (فاديكس .بي .دفايو			
				، فار - جو)	1675		
				هكسا زينون (فيلبار)	1690		
				فيناك	1780		
				فورلولات (فيورلام)	1780		
				ألاكلور (لاسو)	1800		
				بيلتيو كارب (بولارون)	1903		



المصطلحـــــــــــات

(A)

abasia	عدم القدرة على المشى
abdomen	بطن - جوف
ablactation	الفطام
abnormal living embryo	الجنين الحى المشوه
abscess	خراج
absorption	الامتصاص
acaricide	مبيد أكاروس
acceleration of maturation	اسراع الخراج
acceptable daily intake (ADI)	الحد اليومى المسموح بتناوله
acceptable daily intake for man (ADI)	الحد اليومى المسموح للانسان بتناوله
accidental residue	المخلفات العرضية
acetamide	الأسيتاميد
acidophile	محب للحموضة
acidosis	الحامضى (الحموضة)
acting site	موضع التأثير
actinomyces	الاكتينوميسيس
activated carbon	الكربون المنشط
activation	تنشيط
active ingerdient(a.i.)	مادة فعالة
acute ingestion	التسمم الحاد عن طريق الفم
acute intoxication	التسمم الحاد
acute necrosis	الضرر الموضعى الحاد
acute poisoning	التسمم الحاد
acute toxicity	السمية الحادة
adaptability	التكيف
additive	اضافى
adenoma	ورم غدى
adenitis	التهاب الغدة اللمفية
adipose tissue	نسيج دهنى
adrenal cortex	قشرة الكلية
adrenal gland	غدة فوق الكلية
adult	بالغ
aerobic	هوائى
agglomerate	التكتل
aggregation	التجمع
agony	الم مبرح (حاد)
A/G ratio albumin / globulin ratio	نسبة الالبيومين للجلوبيولين
agricultural chemicals	الكيماويات الزراعية
air pollution	تلوث الهواء
alimental canal	القناة الغذائية
alkaline phosphatase	الفوسفاتيز القلوى
allergic inflammattion	تأجج الحساسية
analogue	مماثل
anasarca	استسقاء عام
anatoxin	غير سام
anemia	فقر الدم
anethesia	فقدان الحس - تخدير
anesthetize	يخدر
anorexia	فقد الشهية
antagonism	التضاد
anthrax	مرض الجمرة الخبيثة
antibiotic	مضاد حيوى
antibody	الجسم المضاد
antitoxin	مضاد للسم
anus	الشرج
applicable concentration	التركيز المستخدم
application dosage	الجرعة المستخدمة
aromatic ring	حلقة عطرية
arteriosclerosis	تصلب الشرايين
artery	شريان
asthma	داء الربو
ataxia	الهزع - التخلج
atony	وهن - ضعف
atrophy	الضمور
atropine	الاتروبين (مضاد التشنج)
autointoxication	تسمم ذاتى
autonomic nervous system function	الوظيفة اللا ارادية للجهاز العصبى
autopsy	تشريح الجثة

(B)

bacteriostatic action	كبح نمو البكتيريا دون قتلها
behavior pattren	نمط السلوك
bile	الصفراء
bilirubin	البيليروبين
bio-active compound	مركب ذو نشاط حيوى
bioassay	أختبار حيوى
biochemical examination	الفحص الحيوى الكيماوى
biodegradation	الانهيار الحيوى
biological activity	النشاط الحيوى
biological assay method	طريقة التقييم الحيوى
biological breakdown	الهدم الحيوى
biological concentration	التركيز الحيوى
biological magnification	التضخم الحيوى
biosynthesis	التخليق الحيوى
biopsy	استئصال نسيج من الجسد الحى للفحص المجهرى
biotic potential	الاقتدار الحيوى
birth rate	معدل الولادة
bladder	المثانة
bleeding	الادماء - الانزاف
boold urea nitrogen (BUN)	نتروجين يوريا الدم
body weight increase	زيادة وزن الجسم
bone marrow	نخاع العظام
bradycardia	بطء القلب
brain	المخ
breakdown	التحطم
bronchitis	الالتهاب الشعبى
bronchus	شعبة القصبة الهوائية
bulla	بثرة
by-product	المنتج الثانوى

(C)

caecum	المصران الاعور
canser	السرطان
carbamate insecticide	مبيد كاربامانى
carbohydrate metabolism	تمثيل الكربوهيدرات
carcinogenesis	تكوين السرطان
carcinogenicity	محدث للسرطان (السرطنة)
carcinogens	مواد محدثة للسرطان (مسرطنة)
carrier	مادة حاملة
causative agent	عامل مسبب
cell infiltration	ترشيح خلوى (ترشح ، نضح)
central nervous systems	الجهاز العصبى المركزى
cerebrum (cerebral)	المخ
chemical decomposition	التحلل الكيماوى
cholesterol	كوليستيرول
cholinesterase	انزيم الكولين استريز
chronic poisoning	التسمم المزمن
chronic toxicity	السمية المزمنة
cilia	اهداب
ciliary body	جسم هدبى
cirrhosis of the liver	التليف الكبدى
classification	تقسيم - تصنيف
clinical symptom	الاعراض المرضية التشخيصية
colon	القولون
coma	غيبوبة
conditional acceptable daily intake	الحد اليومى المشروط المسموح بتناولة
congestion	احتقان
conjugation	الاقتران
constipation	الانتماج
convulsive seizure	نوبة تشنجية
corrosion	تآكل
corrosive poison	سم يحدث التآكل
cortex	القشرة - اللحاء
critical period	الفترة الحرجة
cross sensitivity	الحساسية المشتركة
curative effect	التأثير العلاجى
cyanosis	ازرقاق البشرة
cust	حوصلة

(D)

dead embryo	الجنين الميت
decarboxylation	فقد مجموعة الكربوكسيل
decomposition	التحلل
decomposition product	ناتج التحلل
defecation	تصفية
degeneration	انحلال - فساد
degradation	انهيار
degradation product	ناتج الانهيار
degradative pathway	مسار الانهيار
delayed action	الفعل المتأخر
deposit	الراسب - المادة المتخلفة
deposit distribution	توزيع الراسب
deposit efficiency	كفاءة الاستقرار للرواسب
deposition	الاستقرار
deposit ratio	معدل الترسيب
depression	خفض - هبوط
desorption	الانفراد
detoxcation	فقد السمية
detoxcation method	طريقة ازالة السمية
diabetes mellitus	داء البول السكرى
diagnosis	التشخيص

diarrhea	الاسهال
diffusion	الانتشار
diffusion coefficient	معامل الانتشار
digestive canal	القناة الهضمية
digestive system	الجهاز الهضمى
diluent	مادة جافة
dilution	تخفيف
dilution ratio	معدل التخفيف
dissociation factor	عامل التفكك
distribution	توزيع
disturbances of function	اضطرابات وظيفية
dizziness	دوار - دوخة
donator	مانح
dosage	تجريع
dose	الجرعة
driveling	سيولة اللعاب
duodenum	المعى الاثنى عشر
duration of exposure	دوام مدة التعريض
dyspepsia	سوء الهضم
dysphagia	عسر البلع
dyspnea	عسر التنفس

(E)

ecosystem	النظام البيئى
edema	الاستسقاء
electric charge	شحنة كهربية
electron transport system	نظام نقل الالكترونات
elimination	ازالة
elution	ازاحة - تحريك
endotoxin	سم داخلى المنشأ
environmenral poisoning	التسمم البيئى
environmenral contaimination (Pollution)	التلوث البيئى
enzyme system	النظام الانزيمى
eosinocyte	خلايا قابلة للصبغ بلايوسين
epithelium	النسيج المبطن (الطلائى)
epoxidation	فوق الاكسدة
erosion	تآكل

erythrócyte	الكرية الحمراء
esophagus	المرىء
esterase	استريز (انزيمات تحلل الاسترات)
estimated dose	الجرعة المستنتجة
exciting cause	سبب الهياج
exctera	مبرزات الجسم (العرق - البول)
exotoxin	سم خارجى
external residue	المخلفات الخارجية
external symptom	الاعراض الخارجية
extraction	الاستخلاص
extremerly poisonous substance	مادة فى غاية السمية
extremity	أقصى درجات الحالة
extrinsic factor	عامل خارجى - عامل عارضى

(F)

fatal dose	جرعة مميتة	final body weight	وزن الجسم النهائى
fatty degeneration	تحلل الدهون	foamy	رغوى
fatty liver	كبد دهنى (المتدهن)	focal	بؤرى
faouna	مجموعة الكائنات الحية	food chain	السلسة الغذائية
female	انثى	food intake	الغذاء المتناول
fibrinous	ليفى	forced ingestion	هضم اضطرارى
fibroma	الورم الليفى	fraction	كسرة - جزء
fibrosis	التليف	fungicidal action	الفعل ضد الفطريات

(G)

gall	صفراء	glutamic pyruvic transaminase (GPT) جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيز	
gall bladder	الحوصلة الصفراوية	glycogen	جليكوجين
gastric irrigation	الغسيل المعدى	granulocyte	خلية حبيبية
gastric lavage	غسيل معدى	granuloma	الورم الحبيبى
gastritis	التهاب المعدة	gross examination	فحص شامل
gastrointestinal	معد معوى	guinea - pig	خنزير غينيا
general action	الفعل العام		
glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) جلوتاميك أو كسالو أستيك ترانس أمينيز			

(H)

haemolysis	تحلل كرات الدم	hydrophile-lipophil balance	التوازن المائى الدهنى
haif-life interval	نصف فترة الحياة	hydrophilic property	صفات حب الماء
hamster	الهمستر (حيوان من القوارض)	hydrophobic property	صفات حب الدهون
headache	الصداع	hydroxylation	الهيدروكسلة
heart	قلب	hydroxy group	مجموعة الايدروكسيل
hematocrit (HCT)	راسب دموى (هيما توكريت) (محتويات خلوية فى الدم)	hyperemia	احتقان
hematological finding	نتيجة مكونات الدم	hyperergy	فرط الحساسية
hemoglobin	هيموجلوبين - خضاب الدم	hyperplasia	فرط التكون - فرط الاستنساخ
hemolysis	انحلال الدم - زوال الخضاب	hypersensitiveness	فرط الحساسية
hemorrhage	نزف دموى	hypertention	فرط التوتر
hepatic function	وظيفة كبدية	hypertrophy	فرط - تضخم
hepatitis	التهاب كبدى	hypoergy	ضعف التجاوب
hormone	هورمون	hypofunction	ضعف النشاط
hydrolysate	منحل بالماء (هيدروليزات)	hypoglycemic state	حالة نقص سكر الدم
hydrolysis	التحلل المائى	hypotension	انخفاض ضغط الدم

(I)

icterus	يرقان - صفار
identification	تعريف
ileum	اللفائفي
immunity	مناعة
inactivation	تعطيل النشاط
incidence	حدوث - ورود
inert	خامل
infiltrate	يرشح - رشاحة
ingestion	ابتلاع
inhibition	تثبيط
injection	حقن
inorganic pesticide	مبيد غير عضوى
in situ	فى موضعة
insulin	انسولين
intermediate metabolite	ناتج تمثيل وسيط
internal residue	بقايا داخلية
intestinal flora	كائنات المعى النباتية
intestine	معى
intoxication	انسمام- زيادة السمية
intrinsic factor	عامل داخلى
inversion	انقلاب
in vitro	خارج الانسجة الحية (فى الانابيب)
in vitro metabolic activation assay	تقدير النشاط التمثيلى خارج الجسم
in vivo	فى الجسم الحى
irritable	قابل للتنبية (للاثارة)
isolation	عزل
isomer	مشابه
isozyme	شبيه الانزيم

(J)

jaundice	يرقان
joint action	الفعل المشترك

(K)

keratin	كيراتين - مادة قرنية
kidney	كلية
kidney damage	تلف الكلية

(L)

laboratory test	اختبار معملى
lacrimation	تدمع
large intestine	المعى الغليظ
larynx	الحنجرة
latent poisoning	تسمم متأخر
LDH=lactic dehydrogenase	لاكتيك ديهيدروجينيز
leakage	التسرب
lesion	ضرر
lethal concentration	تركيز قاتل
lethal dosage	جرعة قاتلة
lethal dose ٥٠ (LD ٥٠)	الجرعة النصفية القاتلة (ج.ق)
lethal synthesis	تخليق مميت
leucocyte	الكرية البيضاء
leukemia	لوكيميا - ابيضاض الدم
leukopenia	نقص كريات الدم البيضاء
life cycle	دورة الحياة
lipid tissue	نسيج دهنى
lipophilic property	صفات الحب للدهون
liver	الكبد
liver cirrhosis	تليف الكبد
local action	الفعل الموضعى
long-term toxicity test	سمية طويلة الامد

(M)

main cause المسبب الرئيسى
main effect التأثير الرئيسى
male ذكر
malformation تشوه
malignancy ورم خبيث
mammal ثدييى
maximal dose الجرعة القصوى
maximum allowable concentration (MAC) أقصى تركيز مسموح به
maximum no-effect level (MNL) أقصى مستوى عديم الاثر
maximum tolerated dose أقصى جرعة يمكن تحملها
membrane damage تحطيم الغشاء
mesentery المساريقا
mesoderm الطبقة المتوسطة
metabolic product ناتج ايضى (ناتج تمثيلى
metabolism التمثيل (الايض)
metabolite ناتج تمثيل
metaplasia التبدل الكامل (التنسب)
methylation المعالجة بالميثيل -الميثلة
micelle تجمعات جزيئية (المسيل)
microsome ميكروسوم

mild case حالة معتدلة (غير حادة)
minimum detectable amount أقل كمية يمكن تقديرها
minimum inhibitory concentration (MIC) أقل تركيز يحدث تثبيط
minimum toxic level أقل مستوى سام
miosis انقسام منصف
mitochondria ميتوكوندريا (الحبيبات الخيطية)
mixture مخلوط
mode of action طريقة أو كيفية العمل
moderate case حالة متوسطة
molecular weight الوزن الجزيئى
monkey قرد
mortality موت
motility حركة
motoric paralysis شلل حركى
mouse فأر
mucosa الغشاء المخاطى
mucous membrane الغشاء المخاطى
mutagenesis التبدل الخلقى -تكوين الطفرات
mutagenic مسبب التحول الخلقى - طفرى
mutation frequency مرات التحول
mycoplasma ميكوبلازما

(N)

nausea غثيان - دوار
necrosis موت موضعى - التنكرز
necropsy = autopsy تشريح الجثة بعد الوفاة
necropsy finding نتيجة تشريح الجثة
neoplasm ورم
nervous system الجهاز العصبى

neutrocyte خلية متعادلة
no effect level المستوى عديم الاثر
noxious gass غاز ضار بالصحة
nucleophilic reaction تفاعل محب للنواة
nuisance threshold حد الازعاج

(O)

oral administration المعاملة عن طريق الفم
oral toxicity السمية عن طريق الفم (التعاطى)
organ affinity التوافق العضوى
ostiole فتحة - ثغرة

ostium الفتيحة
outbreak انفجار (اصابة شديدة)
oxidation الاكسدة
oxident مادة مؤكسدة

(P)

palpitation خفقان القلب بسرعة
pancreas بنكرياس
pancreatitis التهاب البنكرياس
paralysis شلل
[parasecretion فرط الافراز
parasympathetic nervous system الجهاز العصبى البار اسميثاوى
parenchyma البرنشيمة - النسيج الحشوى
parent compound مركب اساسى
pathological finding الظواهر المرضية
pathological physiology فسيولوجيا الامراض
penetration نفاذية
periodicity دورية
period of half decay نصف فترة الفساد
peripheral nervous system الجهاز العصبى الطرفى
peritoneal cavity التجويف البريتونى
peritoneum البريتون
peritonitis التهاب البريتون
permissible level الحد المسموح به
pesticide pollution التلوث بالمبيدات
pesticide poisoning التسمم بالمبيدات
pesticide residue مخلفات المبيدات
phagocytosis ابتلاع - بلعمة
pharmacological acion الفعل الدوائى
pharynx البلعوم
phenobarbital الفينوباربيتال
phenol sulfonphthalein excretion (PSP) اخراج الفينول سلفونافثالين
photolysis انحلال بالضوء
photoreduction اختزال ضوئى
photosynthsis تخليق أو بناء ضوئى
physiological active substance مادة نشطه فسيولوجيا
pinocytosis التقلم
plasma البلازما
poison سم
poisoning from agricultural chemicals التسمم من الكيميماويات
poisoning mechanism ميكانيكية التسمم
poisonous substance ماده مسممه
pollution تلوث
portalvein وريد بابى
potentiated toxicity سميه كامنه
pregnancy rate معدل الحمل-(الحبل)
pregnancy term نوع الحمل
pregnant حامل-حبلى
premature beat دقه غير كامله
prenatal method طريقه قبل الولاده
prevenive effect تأثير وقائى
primer effect تأثيرأولى
probable safe intake for حد الأمان المحتمل عن
proctitis التهاب المستقيم
proliferation تشعب-(تكاثر)-تزايد
prolonged action الفعل طويل الأثر
protoplasmic poison سم بروتوبلازمى
pylorus فتحة البواب
prostste غدة البروستاتا
purity نقاوه

(Q)

quadriradial رباعى الأقطار
quick action الفعل السريع

(R)

rabbit	أرنب
recommended conectra-tion	التركيز الموصى به
rectum	المستقيم
redness	احمرار
remedy	علاج أو (دواء)
reproducibility	تكرار حدوث الظاهره تحت نفس الظروف
residual toxicity	سمية المخلفات
rapid action	الفعل السريع
recvery	استرجاع
red blood cell(RBC)	كرية دمويه حمراء
repeated application	معامله متكرره
residual effectiveness	الفاعليه الباقيه للمخلفات
residue	مخلفات
reflex	فعل انعكاسى
reversible	معكوس(مقلوب)
rhesus monkey	قرد هندى صغير الذيل

(S)

safety evaluation	تقييم الأمان
safety margin	حد الأمان
salivation	الريالة (اللعاب)
scoliosis	الجنف (الزور)
secretion	افراز
sensitivity	حساسيه
serous	مصلى القوام
shape	شكل
significant difference	اختلاف معنوى
sinuses	جيوب
size	حجم
skin	الجلد
slow action	فعل بطئ
smooth muscle	عضله ناعمه(ملساء)
solubilization	الذوبانيه
solvent	مذيب
species difference	اختلاف الأنواع
specific antagonist	مضاد متخصص
sphincter	الحبل الشوكى
splenitis	التهاب الطحال
sputum	بصاق
stability	ثبات
starvation	تجويع(الجوع)
steric hindrance	اعاقه تأثيريه(فراغيه)
stomach	معده
safety factor	عامل الأمان
salivary gland	الغده اللعابيه
sclerosis	تصلب الأنسجه
screening	فحص جماعى(اختبارات للتمييز و المقارنة
selective absorption	الامتصاص الاختيارى
sensitization	استحساس
serum	مصل
side-effect	تأثير جانبى
single active ingredient	ماده فعاله مفرده
sit of action	مكان التأثير
skeletal muscle	عضله هيكليه
skin irritation	هياج الجلد
small intestine	المعى الأوسط
solubility	الذوبان
solution	محلول
somatic nervous system	الجهاز العصبى البدنى
specific activity	النشاط المتخصص
specified poisonous substance	ماده ذات سميه متخصصه
spleen	الطحال
spontaneous revertant	ارتداد لحظى
standard substance	ماده قياسيه
stasis	الركود الدموى أو المعوى
stimulation	تنبيه(تحفيز)
stomach poison	سم معدوى

strain سلاله
stroma السدى (نسيج ضـام)
sub-actue toxicity سميه تحت حاده
subcutaneous injection(s.c.) حقن تحت الجلد
surface active agent ماده ذات نشاط سطحى
survival time فترة البقاء
susceptibility الحساسيه
synapse اتصـال
synergism تنشيط
systemic action الفعل الجهازى
systemic effect التأثير الجهازى
stripping=extracting operation عملية الاستخلاص
structure-selective toxicity السميه الاختياريه وعلاقتها بالتركيب الكيماوى
sub-chronic toxicity سميه تحت مزمنه
substrate مادة تفاعل
surface tension الجذب السطحى
surviving animal حيوان حى
swelling انتفاخ
syndrome التزامن (ظهور اعراض مرضيه فى اى وقت)
synergist ماده منشطه

(T)

target organ هدف
temporary acceptable الحد اليومى المؤقت
temporary action الفعل اليومى
teraogenic مادة محدثة للتشوهات الخلقية
teraogenicity ظاهرة التشوهات الخلقية (المسخية)
terminal body weight وزن الجسم النهائى
terminal residue كمية المخلفات النهائية
test substence مادة اختبار
therapeutical علاجى (دوائى)
therapeutic effect تأثير علاجى
thrombocyte خلية التجلط
thrombosis تجلط
thymus الغدة الصعترية الصماء (الثيموسية)
thyroid درقى
thyroid gland الغدة الدرقية
tolerance التحمل
tolerance of pesticide residue تحمل مخلفات المبيدات
tolerance level مستوى التحمل
tonus توتر
toxicant سم
toxic dose جرعة سامة
toxic group مجموعة سامة
toxicity السمية
toxicology علم دراسة السموم
toxic symptom أعراض التسمم
toxin سم (توكسين)
toxoid توكسيد (سم قوى)
transduction الانتقال العارض
transformation تحول
transport ينتقل
tremor ارتعاش (ارتجاف)
tumor ورم

(U)

ulcer قرحة
ulcerous perforation قرحة ثاقبة
ultraviolet light الاشعة فوق البنفسجية
ultimate carcinogen المسبب النهائى للسرطان
unintentional residue مخلفات عرضية
untoward effect تأثير معاكس
urobilinogen مكون الصفراوين

(V)

vacuolation	تجوف (تكوين فجوات)	vesicle	حويصلة
vegetative nervous system	جهاز عصبى لا ارادى	vital reaction	تفاعل حيوى
vein	وريد	volatility	تطاير
vena cava	الوريد الاجوف	vomiting	تقيؤ

(W)

warm-blood animal	حيوان من ذوات الدم الحار	wettability	القابلية للبلل
water pollutant pesticide	مبيد ملوث للماء	wetting agent	مادة مبللة
water pollution	تلوث الماء	white blood cell	كرية دموية بيضاء

" شـــرح المصطلحـــــات الصعبـــــة "

" شــرح المصطلحــات الصعبـــة "

الامتصاص :Absorption :
انتقال عملية الهضم من القناة المعوية إلى داخل الدم.

سيطرة المستقبل :Acceptor Control :
تنظيم معدل التنفس نتيجة لوفرةADP كمستقبل (مستلم) للفوسـفات السـكريات المتعددة المخاطية الحامضيه Acid Mucopolysaccharides وهى عبـاره عـن السكريات المتعددة الحامضيه الموجوده في الإفرازات المخاطية وفى الفـراغ الموجود بين الخلايا في الحيوانات الراقية .

الحموضة: Acidosis:
وهى عبارة عن حاله أيضيه (عملياتية حياتيه) تكون فيها سعة الجسم لمعدلـة (تنظيم) H^{-}قد اضمحلت، وغالبا ما يصحبها انخفاض في الرقم الـهيدروجيني (pH) الدم.

الأكتيـن Actin :
وهو عبارة عن بروتين يكون الليفات النحيفة للعضلات ، ولكنه يوجـد فـي معظم الخلايا الحيوانية الأخرى.

طاقة التنشيط Activation Energy :
كمية الطاقة(بالكيلو سعره) اللازمة لإيصال جميع الجزيئات الموجوده في مول واحد من المواد المتفاعلة إلى الحالة الانتقالية.

المركز النشط (الفعـال) :Active Site:
تلك المنطقة من سطح الإنزيم التى ترتبط بالمادة الأساس وتحولها .

النقل النشط (الفعال) : Active Transport :
الطاقة اللازمة لنقل المذيب عبر الغشاء (غشاء ما) باتجاه زيادة التركيز.

الأدينوثين ثنائي الفوسفات :Adenosine Diphosphate (ADP):
وهـو عبـارة عـن مركـب ريبوكليوسـايد - ٥٠ -داى فوسـفيت (ثنائى الفوسفات)يستخدم كمستقبل (مستلم) لمجموعة الفوسفات فى دورة الطاقة الخلوية.

الأدينوثين ثلاثي الفوسفات : (ATP) Adenosine Triphosphate:

النسيج الدهني : Adipose Tissue:
عبارة عن نسيج رابط (ضام)متخصص لخزن كميات كبـيرة مـن جزيئـات الكليسرول ثلاثي الأسيل.

الألكالويدات Alkaloids :
وهى عبارة عن مركبات عضوية تحتوى على النتروجين وذات أصل نبـاتي وغالبا ما تكون أساسية وذات حيوية نشطة ومكثفة.

القلوية Alkaloids :
وهى حالة أيضية (عملية حياتية) تضمحل فيها قابلية الجسم لتنظيـم أيونـات الهيدروكسيل وعادة تصبها زيادة (ارتفاع) في الأس الهيدروجينى للدم.

الإنزيمات التنظيمية (الألوستيرية) :Alloseric Enzymes :
الإنزيمات التنظيمية والتى يتم تغـير فعاليتـها التحفيزيـة بفعـل الارتبـاط اللاتساهمى لوسطيات المعنية في موقع آخر غير التحفيزى.

الموقع التنظيمى :Allosteric Site:

الموقع المحدد الموجود على سطح الإنزيم الالوستيرى و يرتبـط بـه جـزئ المؤثر.

الأحماض الأمينية : Amino Acids :
هي الوحدات البنائية للبروتينيات وهى عبارة عن أحماض كربوكسيلية تحتـوى على مجموعة أمينية بديلة من نوع ألفا .

الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين Amino trans ferases :
وهى الإنزيمات التى تحفز انتقال المجاميع الأمينية من إحدى مركبات التمثيل الايضى إلى مركبات أخرى وتسمى Transaminases.

المركب الامفوتيرى : Amphoteric Compound:
وهو مركب له القدرة على منح واستقبال البروتينيات ، وعليه فله القابلية على أن يسلك كحامض أو كقاعدة .

انجستروم : (A°) Angstrom :
وهو وحدة لقياس الأطوال وتقدر (10^{-8} cm) سنتمتر وتستخدم للإشارة إلى الأبعاد الجزيئية.

الأنوميرات : Anomers :
وهى مركبات متماثلة وتختلف فقط فى الترتيب حول ذرة الكربون الكربونيلية.

المضاد الحيوي Antibiotic :
وهو أحد المركبات العضوية العديدة التى تتكون وتفرز من قبل العديد من الكائنات الحية المجهرية والنباتات وتكون سامة للأحياء الأخرى ولها وظيفة دفاعية عن جسم الكائن الحي الذى يفرزها.

الجسم المستضد (الانتيجين) :Antigen :
عبارة عن جزئ له المقدرة على تخليق جسم مضاد فى الفقاريات .

ذرة الكربون غير المتماثلة : Asymmetric Carbon Atom :
وهى ذرة الكربون المرتبطة تساهميا بأربعة مجاميع مختلفة تشغل شكلا رباعي السطوح.

الادينوسين ثلاثي الفوسفات : ATP (Adenosine Triphosphate):
وهو رايبونيوكليوسايد – ٥٠ – ثلاثي الفوسفات ، يعمل كمانح لمجموعة الفوسفات فى دورة الطاقة الخلوية.

إنزيم الايتيبيز : ATPase :
هو إنزيم يحلل ATP مائيا لانتاج ADP والفوسفات وغالبا ما يقترن بالعمليات التى تحتاج الى طاقة .

أملاح المرارة أو الصفراء : Bile Salts :
وهى عبارة عن مشتقات سيترويدية ذات مسار مزدوج وخواص منظفة تشترك فى عمليات هضم وامتصاص الدهون.

الجزيئات الحيوية: Biomolecules :
وهى مركبات عضوية توجد بشكل اعتيادي فى المكونات الاساسية للكائنات الحية .

السعر : Calorie :
كمية الحرارة اللازمة لرفع درجة حرارة جرام واحد من الماء درجة واحدة مئوية .

المركبات المسببة للسرطان (المسرطنة) Carcinogensis :
وهى عوامل كيميائية مسببة للسرطان.

المركز التحفيزى : Catalytic Site :
المركز المشمول فى العملية التحفيزية بالجزء الإنزيمي.

مركبات كاتيكول امين : Catecholamines :
هو هرمونات مثل الأدرينالين وهى عبارة عن مشتقات أمينية لمركب الكاتيكول امين.

الكروماتين : Chromatin :
هو هرمونات مثل الأدرينالين وهى عبارة عن مشتقات أمينية لمركب الكاتيكول امين.

الكر وموسوم(الجسم الصبغى) : Chromosome :
هو عبارة عن جزئ واحد كبير من DNA يحتوى على العديد من الجينات ويعمل على خزن ونقل المعلومات الوراثية .

الكايلومايكرون : Chylomicron :
دهن مصل الدم ويتالف من قطيرات كبيرة من مركبات الكليسرول ثلاثي الاسيل مثبتة بواسطة غلاف بروتيني ودهون مفسفرة.

المرافق الإنزيمي (الإنزيم المساعد) : Coenzyme :
وهو عامل مساعد عضوي تحتاجه لفعل إنزيمات معينة وغالبا ما يحتوى على فيتامين كأحد مكوناته.

المرافق الإنزيمي أ : Coenzyme A :
المرافق الإنزيمي الذى يحتوى على حامض البابنتوثنيك ويستخدم كحامل لمجموعة الاسيل فى تفاعلات إنزيمية معينة.

العامل المساعد : Cofactor :
مركبات عضوية أو لاعضوية ذات أوزان قليلة مقاومة الحرارة تحتاج إليـــها لاجل إتمام عمل إنزيم أو إنزيمات معينة .

الوسطى المشترك : Common Intermediate :
وهو مركب كيميائي مشترك بالنسبة لتفاعلين كيميائين ، كناتج لاحدهما وكمـادة متفاعلة للأخر.

التثبيط التنافسي : Competitive Inhibition :
نوع من التثبيط الإنزيمي يكون عكسيا بزيادة تركيز المادة الأساس.

البروتين المقترن : Conjugate Protein :
بروتين يحتوى على معدن أو مجموعة مترابطة عضوية أو كلاهما.

الاقتران : Conjugation :
وهى العملية التى تنتقل بواسطتها ال DNA من بكتيريا F^{+} الى بكتيريا F^{-} .

الحث التوافقي : Coordinate Induction :
حث مجموعة من الإنزيمات بفعل مادة محثة .

ستيرويدات قشرة الغدة الكظرية : Corticostaroids :
الهرمونات السيترويديتة التى تكونها قشرة الغدة الكظرية.

الرابطة التساهمية : Covalent Pond :
رابطة كيميائية نتيجة مشاركة الأزواج الإلكترونية.

السيتوكرومات : Cytochromes :
بروتينيات الهيم المستخدمة كناقلات للإلكترونات أثناء التنفس والتركيب الضوئي.

سيتوبلازم : Cytoplasm :
المحتوى الخارجى للخلية حول النواة.

السايتوسول : Cytosol :
الطور المائي للسيتوبلازم مع المواد الذائبة فيه .

الدالتون : Dalton :
وزن ذرة هيدروجين (١,٦٦ x ٢٤٦٠ جرام).

إزالة مجموعة الأمين : Deamination :
وهى الإزالة الإنزيمية للمجموعة الأمينية من الأحماض الأمينية .

إنزيمات إزالة الهيدروجين (نزع الهيدروجين : ديهيدروجينيزيز) : Dehydrogenases
وهى إنزيمات التى تحفز إزالة زوج من ذرات الهيدروجين من موادها الأساسية .

طفرة الشطب (الحذف) Deletion Mutation :
وهى الطفرة التى تنتج من شطب واحد أو أكثر من النيوكليوتيدات من الجين.

تشوه البروتين : Denaturation :
وهى عملية فك الإلتواء الجزئية أو الكلية للشكل الأصلي للسلاسل متعددة البيبتيد للبروتينات .

البروتين المشوه : Denaturated Protein :
البروتين الذى فقد شكله الأصلى وذلك نتيجة للتعرض للعوامل المحللـــة مثـــل الحرارة .

الحامض النووي اللاكسجيني : Deoxyribonucleotides :
نيوكليو تيدات تحتوى على ٢-ديوكسى-- D رايبوز كـــأحد المكونـــات مـــن السكريات الخماسية.

مرض السكري Diabetus Mellitus :
وهو مرض أيضى نتيجة نقص الأنسولين ويمتاز بنقص انتقال الجلوكوز مـــن الدم الى الخلايا بتركيزاته العادية.

الطرد المركزى التفاضلى : Differentiel Centrifugation :
فصل عضيات الخليه بواسطة الترسيب(الطرد) المركزى بسرعات مختلفة.

التكشف : Differentiation :
التكشف أو تميز الخلية ووظيفتها خلال مراحل تطور النمو الجنيني .

الإنتشار : Diffusion :
ميل الجزيئات للحركة باتجاه التركيز المنخفض .

الهضم : Digestion :
التحلل المائي للمكونات الغذائية بواسطة الإنزيمات فى الجهاز الهضمي لإنتـــاج مكوناتها الأولية.

ثابت التفكك : Dissociation Constant :
ثابت التوازن لتفكك مركب الى مكوناته، أى تفكك حامض ما الى مكوناته مـــن البروتين والأيون السالب .

حمض دىاوكسى رايبو نيوكليك : دنا DNA (Deoxyribonucleic Acid) :
وهو مركب متعدد النيوكليوتيدات بترتيب معيـــن مـــن وحـــدات الديوكســـى رايبونيوكليوتيد ويستخدم كناقل للمعلومات الوراثية.

بكتيريا القولون : E.coli :
بكتيريا هوائية شائعة توجد فى الأمعاء الدقيقة للفقريات.

التدرج الكهروكيميائى : Electochemical gradient :
وهو مجموع تدرجات الكتلة و الشحنة الكهربائية لأيون ما عبر الغشاء.

مستقبل الإلكترونات : Electron acceptor :
مادة تعمل على استقبال الإلكترونات خلال تفاعل أكسدة – اختزال .

مانح الإلكترونات : Electorn donor :
مادة تعمل على مانح الإلكترونات خلال تفاعل أكسدة – اختزال .

انتقال الإلكترونات : Electron Transport :
حركة الإلكترونات من المواد الأساسية إلى الأوكسجين وتشجعه السلسلة التنفسية.

الغدد الصماء : Endocrine glands :
غدد متخصصة (مجاميع من الخلايا) لتكوين إفراز الهرمونات للدم دمن فترات الإفراز .

الشبكة الاندوبلازمية: Endoplasmie Reticulum :
نظام مكون من غشاءين مزدوجين فى سايتوبلازم الخلايا حقيقة النواة ويشمل قنوات إفرازية وغالبا ما يغلف بالرايبوسومات تثبيط (بواسطة التغذية الرجعية) بطريقة التغذية الراجعة.

الإنزيم : Enzyme :
وهو بروتين متخصص لتحفيز تفاعل معين وغالبا ن=ما يرافقه مرافق إنزيمي مساعد ويتطلب عملة عناصر معينة .

ثابت التوازن : Equilibrium Constant :
وهو ثابت مميز لكل تفاعل كيميائي ، يربط تركيزات المواد المتفاعلة والناتجة من التفاعل عند درجة حرارة وضغط معين .

الأحماض الأمينية الأساسية : Essential amino acids :

أحماض أمينية التى لا يمكن تخليقها من قبل الإنســــان والحيوانـــات الفقريـــة الأخرى ولذلك يجب على تلك المخلوقات الحصول عليها من غذائها.

الأحماض الدهنية الأساسية : Essential fatty acids :

مجموعة من الأحماض الدهنية متعددة الروابط غير المشبعة وذات أصل نباتي وضرورية لتغذية الثدييات .

حالة الإثارة : Excited State :

وهى حالة غنية بالطاقة لذرة أو جزئ معين نتيجة امتصاص الطاقة الضوئية.

فلافين أدنين ثنائى النيوكليوتيد : (FAD (Falvin adeninc dinucleotide :-

وهو مرافق إنزيمى لبعض أنزيمات أكسدة- اخــــتزال وهـــو يحتـــوى علـــى الرايبوفلافين.

الحامض الدهنى : Fatty acid :

حامض ذو سلسلة الفاتية طويلة يوجد فى الدهون الطبيعية والزيوت .

البروتينات الليفية : Fibrous protenis :

وهى بروتينات متعددة البيبتيد غير قابلة للذوبان بالماء وتستخدم لادوار بنائيـــة أو للحماية.

الجليكلة (انحلال السكر) : Glycolysis :

وهو نوع من التخمر يكسر فى الجلوكوز الى جزئيات من البايروفيت .

الحالة الأساسية : Ground State :

وهى الحالة العادية الثابتة لذرة أو لجزئ معين لتمييزه من حالة الإثارة .

نصف - العمر : Half - live :

وهو الزمن الذى لاختفاء (تحلل) نصف كمية مادة معينة.

الهيم : Heme :

مجموعة مترابطة من الحديد - البورفرينى لبروتينات الهيم .

بروتين الهيم : Heme protein :
وهو بروتين يحتوى على الهيم كمجموعة مترابطة .

الهيموجلوبين (خضاب الدم) :Hemoglobin :
وهو بروتين هيمى لكريات الدم الحمراء لنقل الأوكسجين.

معادلة هندسون - هازلذباخ: Henderson –Hasselbach equaion :
وهى المعادلة التى تربط بين اى تركيز أيون الـــهيدروجين و ثـــابت التفكـــك ونسبة المستقبل المانح للإلكترونات .

الرابطة الهيدروجينية : Hydrogen Bond :
تجاذب الكتروستاتيكى ضعيف بين أحد الذرات ذات الشحنة الكهربائية الســالبة كالأكسجين وذرة هيدروجين مرتبطة تساهميا بذرة ذات شحنة سالبة أخرى.

التحلل المائي : Hydrolysis :
وهو انشطار (تحلل) جزئ ما جزيئات اصغر بتفاعلها مع الماء.

المركب المحب للماء : Hydrophilic :
المركب المحب للماء(أوالجزيئات القطبية أو المشـــحونة كـــهربائيا أومجـــاميع متحدة مع الماء).

المادة الكارهة للماء : Hydrophobic :
المادة الكارهة للماء(أو الجزيئات اللاقطبية أوالمجاميع التى لا تذوب بالماء).

الجلوبيولينات المناعية : Immunoglobulins :
بروتينات أجسام مضادة يولدها جسم مستضد .

خارج الجسم أو فى أنابيب الإختبار:In Vitro :

داخل الخلية أو داخل الجسم : In vivo :

شبيهات الإنزيم : Isozymes :
وهى أشكال متعددة للإنزيم تختلف عن بعضها فى ميلها نحو مادتها الأساسية ودرجة نشاطها أو خواصها التنظيمية .

الكيراتين : Keratines :
مركبات غير قابله للذوبان وبروتينات وقائية وبنائية تتألف من مركبات متعددة الببتيد متوازية فى أشكال حلزونية من النوع ألفا أو بيتا .

الكيتونة : Ketosis :
حاله يكون فيها تركيز الأجسام الكيتونة للدم والأنسجة والبول مرتفعا بشكل غير عادى .

إنزيم الكاينز : Kinase :
وهو إنزيم يحفز عملية فسفرة جزئ المستقبل بواسطة ATP.

لاجنة : Ligand :
وهو جزئ أو أيون يرتبط بالبروتين.

الليبيد (الدهن) : "Lipid :
وهو جزئ حيوي لايذوب بالماء له صفات زيتية أو قوام دهنى .

البروتينات الدهنية : Lipoprotein :
وهى بروتينات تحتوى على دهون أو مجاميع من الدهون .

ليسوسوم : Lysosome :
عضى بالسيتوبلازم بالأغشية ويحتوى على العديد من الإنزيمات المحللة .

الجزيئات الكبيرة : Macro molecules :
وهى الجزيئات ذات الأوزان الجزيئية التى تتراوح ما بين بضعة آلاف إلى عدة ملايين .

النقل عبر الأغشية : Membrane transport :
أنتقال مواد الذائبة عبر الغشاء ، وعادة ما يتم بواسطة بروتين غشائي معين .

حمض الريبونيوكليك الرسول : Messenger RNA (mRNA) :
وهو صنف من جزيئات حمض الريبونيوكليك ويكون متتام مع إحدى سلسلتي الـ DNA ويستخدم لحمل الرسالة الوراثية من الكروموسوم الى الرايبوسومات.

التمثيل (الأيضى) : Metabolism :
تحولات كيميائية تحفزها الإنزيمات فى الجسم.

الممثل (المركب الأيضى) : "Metabolite :
وهو مركب كيميائي وسطى فى تفاعلات التمثيل (الأيضى) التى تحفزها الإنزيمات.

ميسيلات (مذيلات) : Micelle :
وهو اتحاد عدد من الجزيئات ثنائية المسار فى الماء لتكوين مركب تكون فيه الأجزاء غير القطبية فى الداخل والأجزاء القطبية بالخارج مكشوفة للماء.

ثابت ميكاليس : Michaelis constant (K_M) :
تركيز مادة التفاعل الذي يظهر عنده الإنزيم نصف سرعته القصوى.

معادلة ميكاليس : Michaelis-Menten equation :
وهى معادلة تربط بين سرعة وتركيز الإنزيم.

ميكروسومات : Microsomes:
حويصلات غشائية تتكون من تشظية الشبكة الاندوبلازمية ونحصل عليا بعد عملية الطرد المركزي التفاضلي.

الميتوكوندريا : Mitochonderia :
وهى عضيات تحيط بها الأغشية موجودة فى السيتوبلازم ، وهى تحتوى على الإنزيمات اللازمة لدورة حامض الستريك وانتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية.

الإنقسام غير المباشر (الخيطى) : Mitosis :
تكرار الكروموسومات في الخلايا الجسمية للخلايا حقيقية النواة.

إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المشتركةMixed-function oxygenases :
تؤكسد مادتين أساسيتين بفعل الأكسـجين ويكـون احدهـا عـادة NADH أو NADPH.

المحلول المولارى (مولر) : Molar :
محلول لمول واحد مذاب فى ١٠٠٠ ملليمتر من الماء .

المول : Mole :
وزن جزيئى لجرامى واحد من المركب.

أحادى الطبقة (طبقة أحادية) : Monolayer :
طبقة واحدة من الجزيئات المحورة .

البروتينات المخاطية : Mucoproteins :
وهى بروتينات مقترنة تحتوى على سكريات متعددة مخاطية حامضية.

مادة مطفرة(مسبب للطفرة الوراثية) : Mutagenic agent :
مادة كيميائية لها القدرة على إحداث طفرات وراثية .

الطفرة الوراثية : Mutation :
تغير فى الكروموسوم يمكن انتقاله وراثيا .

تثبيط غير تنافسي: Non Competitive Inhibition :
وهو نوع من التثبيط التنافسي لايمكن إزالته عند زيادة تركـيز مـادة تفـاعل الإنزيم الأساسية.

الأحماض النووية : Nucleic acids :
وهى البيبتيدات عديدة حيوية ترتبط بقايا نيوكليوتيدات بتسلسل معين بروابـط فسفورية ثنائية الاستر معين بواسطة الأواصر الفوسفوداى استرية .

نيو كليوسيد : Nucleoside :
مركب يتكون من قاعدة بيورين أو بريمدين مرتبطة تساهميا مع سكر خماسي.

نيو كليوتيد : Nucleotide :
وهو عبارة عن نيوكليوسايد مفسفر عند إحدى مجـــاميع هيدروكســيل ســكر الخماسي.

الإسموزية (التنافذ) : Osmosis :
سريان الماء خلال غشاء نصف ناضح إلى طور مائى يحتوى على مـــذاب ذا تركيز عالى .

عملية الأكسدة : Oxidation:
فقدان الإلكترونات من مركب ما .

تفاعل الأكسدة– الإختزال : Oxidation-reduction reaction:
وهو تفاعل تنتقل فيه الإلكترونات من جزئ مادة مانحة لجزئ مــادة مســتقبلة للإلكترونات.

الفسفرة التأكسدية : Oxidative Phosphorilation :
وهى الفسفرة لإنزيمية للأدينوسين داى فوسفات الى ادينوسين تراى فوســفات وتكون مصاحبة لانتقال الإلكترونات من مادة التفاعل الأساسية الى الاكســجين الجزيئى.

عامل مؤكسد : Oxidizing agent (Oxidant):
وهى المادة المستقبلة للإلكترونات فى تفاعلات التأكسد – الاختزال .

معامل التجزيئى : Partition Coefficient :
وهو ثابت يعبر عن النسبة التى يكون فيها مادة مذابة معينة متجزئة (موزعة) بين سائلين عند التوازن.

بيبتيد : Peptide :
اثنين أو أكثر من الأحماض الأمينية متصلة تساهميا بروابط بيبتيدية.

الرابطة البيبتيدية : "Peptide Bond :
رابطة مجموعة آمين حمض ومجموعة كربوكسيل حمض أميني آخر.

الدهن المفسفر : Phospho lipid :
دهن يحتوى على مجموعة فوسفات أو اكثر.

التحلل الفوسفورى : Phosphorolysis :
الإنشطار الإنزيمى لمركب ما بالتفاعل مع مجموعة الفوسفات ويشبه التحلـــــل المائى.

الفسفرة : Phosphorylation:
تكوين مشتقات مفسفرة للجزيئات الحيوية باستخدام الأدينوسين تراى فوسفات.

اللوغاريتم السالب لثابت التوازن : pk'

بروتينات البلازما : Plasma Proteins :
وهى البروتينات الموجودة فى بلازما الدم .

المجموعة القطبية : Polar Group" :
مجموعة محبة للماء.

القطبية : Polarity :
فى الكيمياء الحيوية الوراثية ، وهو التمييز ما بين النــهايات ٥' و٣' للأحماض النووية.

بورفرينات : Porphyrins :
مركبات نتروجينية معدة تحتوى أربعة حلقات بيرول ترتبط تساهميا بحلقـــــة و غالبا ما تكون متحدة مع ذرة معدنية مركزية.

البروتين : Protein :
جزيئات كبيرة تتكون من سلسلة أو اكثر متعددة الببتيد لكل منها تسلسل خاص من الأحماض أمينية وذات وزن جزيئى مميز.

مستقبل البروتونات : Proton Acceptor :
مُركب ايونى له القدرة على استقبال أيون.

البروتوبلازم : Protoplasm :
المحتوى الكلى للخلية الحية .

عامل مختزل : "Reducing agent (reductant) :
مانح إلكترون فى تفاعل الأكسدة- الاختزال

الاختزال : Reduction :
حصول (اكتساب) مركب الإلكترونات.

التنفس : Respiration :
الهدم التأكسدى وانطلاق الطاقة من لجزيئات المواد الغذائية خلال التفاعل مع الأوكسجين .

حمض ريبونيوكليك : Ribonucleic acid :
جزيئى متعدد الريبونيوكليتدات ذو ترتيب خاص .

حمض رايبونيوكليك الرايبوسومى : Ribosomal RNA (rRNA) :
أحد أنواع جزيئات حمض الريبونيو كليك تستخدم كمكونات للرايبوسومات .

الحالة القياسية (الثابتة) : Steady State :
وهى حالم عدم التوازن للنظام وتبقى فيها جميع المكونات بتركيز ثابت.

مادة تفاعل الإنزيم الأساسية : Substrate :
وهى مركب معين يؤثر عليها إنزيم معين .

توكسينات : Toxins :
البروتينات تفرزها بعض الكائنات الحية وتكون سامة لكائنات أخرى .

تفاعلات نقل مجموعة الأمين : Transamination :
انتقال مجموعة الأمين من حامض أمينى من نوع ألفا إلى حامض ميتونى من نوع ألفا .

الحالة الانتقالية : Transitition State :
شكل منشط من جزئ معين له القابلية على أن يعانى تفاعلا كيميائيا .

التروبين : Tropic hormone (tropin) :

هرمون بيبتيدى يحفز غدة لإفراز هرمونها فمثلا هرمون ثايروتروبين الـذى تفرزه الغدة النخامية يحفز إفراز هرمون الثايروكسين من قبل الغدة الدرقية .

عوامل مزيلة للازدواج :Uncoupling agent :

مواد تزيل ازدواج فسفرة الأدينوسـين داى فوسـفات المصاحبـة لانتقـال الإلكترونات داى نيتروفينول .

السرعة القصوى : V_{max}:

السرعة القصوى للتفاعل الإنزيمى .

المـــــراجـــــع

Amdur, Mary O. 1991. John Doull and Curtis D. Klaassen, Casarett and Doull's. Toxicology : The basic science of poisons,4th Edition. Pergmon Press, New York XIII v+ 1033 pages

Brown, Vernon K. 1988. Acute and Sub acute Toxicology. Edward Arnold, London, v+125 Pages.

Burck, K.T.Liu and J.W. Larrick. 1988.Oncogenes, an introduction to the concept of cancer genes. Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg.

Casida, J.E. (1963) Mode of Action of Carbamates. Ann Rev. Entomol, 8,39-58.

Cohen, M.G. (Ed). 1986. Target Organ Toxicity Vol. I and II CRC Press Inc. Boca Raton, Florida.

Cooper, C.S. and P.L. Grover (Eds) 1990. Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis (Vols I & II). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

Du Bois, K.P. and Geiling, E.M.K. (1959) Textbook of Toxicology. Oxford University Press, Oxford, 302 PP.

Doll,R. and R. Peto. 1981. The causes of cancer. Oxford University Press, New York.

Edwards, C.A.(1973) Persistent Pesticides in the Environment, CBC Press. London, 170 PP.

Glaister, J.R. 1986. Principles of Toxicological Pathology. Taylor and Francis London/Philadelphia.

Haley, T.J. and W.O. Berndt (Eds). 1987. Handbook of Toxicology. Hemisphere, Washington, D.C.

Hammett, L.P. 1970. Physical Organic Chemistry, Mc Graw-Hill, New York.

Hansch, C. and A.Leo. 1979. Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. Wiley, New York.

Hathcock, J.N.(1982) Nutrional toxicology. Academic Press, New York.
Halery, T.J. and Berndt, W.O. (1987) Handbook of Toxicology.Hemisphere Publishing Cororation ,Washington,157 pp .

Haque, R. and Freed, V. (1975) Environment dynamics of pesticides. Plenum press, New York and London,365pp.
Hayes, W.S. (1975) Toxicology of pesticides, Williams & Wilkins Company, 573 pp.

Hayes, A.W. (1989) principles and methods of toxicology, 2 nd Ed. Raven press, New York.

Hayes, J.D., pickett, C.B. and Mantle, T.J. (1990) Glutathione- S-Transferase and Drug Resistance, Taylor and Francis, London.

Heath, D.F. (1961) Organophosphorus poisons.Anticholinesterases and Related Compounds. Pergmon press. Oxford, 403 pp.

Hodgson, E. and Levi, P.E. (1987) A Text book of modern toxicology. Elsevier Science Publishers, New York.

Hodgson, E. and Levi, P.E. (1994) Introduction to biochemical toxicology. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.

Keith Snell and B. Mullock. 1987. Biochemical toxicology: a practical approach. IRL Press Limited, Oxford England, xv+ 286 pages.

Kato, R., Estabrook, R.W. and Cayen, M.N. (1989) Xenobiotic metabolism And Disposition. Taylor and Francis, London.

Loomis, T.A. (1974) Essentials of Toxicology. 2 nd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia.

Matsumura, F. (1985) Toxicology of Insecticides. Plenum Press, New York, 615 pp.

Matteis, F. and E.A. Lock (Eds). 1987. Selectivity and molecular mechnisms of toxicology. The Mac Millan Press Ltd, Hampshire and London.

Matthews, John C. 1993. Fundamentals of receptor, enzyme and transport Kinetics. CRC Press, Boce Raton, 167 pages.

Moriarty, F. 1998. Ecotoxicology: the study of Pollutants in ecosystems, 2 nd Edition. Academic Press, London, 289 Pages.

Negherbon, W.O. (1959) Hand book of Toxicology. VOL III. Insecticides, Saunders, Philadelphia, pennsy Lvania, 854 pp.

O'Brien R.D. (1960) Toxic Phosphorus esters., Academic Press, New york, 434 pp.

O'Brien R.D. (1967) Insecticides action and Metabolism. Academic Press, New York and London.

O'Brien (1970) Biochemical Toxicology of Insecticides. Academic Press, New York.

Ramade, F. translated by L.J.M. Hodgson. 1987. Ecotoxicology. John Wiley & Sons, London, x+ 262 Pages.

Richardson, M. (Ed). 1986. Toxic Hazard Assessment of Chemicals. Royal Society of Chemistry , London.

Shepard, H.H. (1951) the Chemistry and action of Insecticides, Mc Grawhill Co., Inc., New York,Toronto,London.

Stewart, C.P. and Stolman, A. (1960) Toxicology : Mechanisms and analytical methods. Academic Press, New York.

Timbrel, J.A. Introduction to toxicology. 1989 Taylor & Francise, London/Washington.

Wayne G.Landis and Ming-Ho Yu (1995) Introdution to Environmental Toxicology. Lewis Publishers, CRC Press. 328PP.

Williams, R.T. (1959) Detoxication Mechanisms. Wily. New York, 796 PP.

Wilkinson, C.F. (1976)Insecticide Biochemistry and Physiology. Plenum Press, New York.

هذا الكتاب

تدخل جزيئات السموم والملوثات البيئية للأنظمة الفسيولوجية المختلفة بالجسم من خلال عدة مسارات، حيث يعد مسار الفم فالجهاز الهضمى من أكثرها أهمية، حتى جزيئات السموم وملوثات الهواء الجوى المستنشق، والتى استبعدت عن مسارها غالبا ما تجد طريقها للجهاز الهضمى.

ويتناول هذا الكتاب آليات نفاذ وامتصاص، وديناميكية السموم والملوثات البيئية المؤثرة معديا خلال مناطق الجهاز الهضمى المختلفة خاصة الكبد والعوامل المؤثرة عليها، والمؤدية لزيادة سميتها أو إزالة متبقياتها من الجسم.

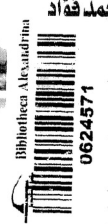
كما يتناول نبذة عن طبيعة تركيبها، وديناميكية تأثيرها وتمثليها خلال الجهاز الهضمى خاصة الكبد والعوامل الفسيولوجية المؤثرة فى تمثيلها، وكيفية قياس السمية الحادة والشبه مزمنة، والمزمنة لها.

ويعد هذا الكتاب أول إصدار فى هذا المجال باللغة العربية، ويهم الكثير من الدارسين والباحثين فى مجال كيمياء السموم والملوثات البيئية وديناميكيات تأثيراتها المختلفة على هذا الجهاز، خاصة فى مجال الدراسات الكيميائية والصيدلانية والحيوية والبيئية.

والله ولى التوفيق،،

الناشر

عبد الحى أحمد فؤاد



صدر أيضا للناشر:

❖ التلوث وحماية البيئة   أ. د. محمد منير حجا

دار الفجر للنشر والتوزيع

٤ شارع هاشم الأشقر ـ النزهة الجديدة ـ القاهرة ـ مصر

تليفون : ٢٩٤٤١١٩   فاكس : ٢٩٤٤٠٩٤

I. S. B. N 977 - 5499 - 51 -